

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03107407 00000003
Fecha (MM): 2005-12-13 17:17:59
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 444 RESPUESTA
Folios: 112

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Expediente No. 03-107.407

**Solicitud de Patente de Invención titulada: "MODULADORES DE RECEPTORES
ACTIVADOS POR PROLIFERADORES DE PEROXISOMAS".**

Solicitante: ELI-LILLY AND COMPANY y LIGAND PHARMACEUTICALS, INC.

RESPUESTA AL OFICIO No. 8027 NOTIFICADO
POR FIJACION EN LISTA No. 361, DE FECHA 9 DE SEPTIEMBRE DE 2005
(EXAMEN DE FORMA)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado de ese Despacho, dentro del plazo de prórroga solicitado en mi memorial de fecha 26 de octubre de 2005, en los siguientes términos:

1. En respuesta a la primera observación del Examinador, me permito aportar junto al presente memorial, la traducción de la totalidad del Examen Preliminar Internacional, según lo previsto en el Art. 36.2.b del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes, en concordancia con el Art. 39 de la Decisión 486.
2. En respuesta a la segunda observación del Examinador, me permito aportar junto al presente memorial, el documento de cesión debidamente legalizado, junto con su correspondiente traducción, según lo previsto en el Art. 26- k de la Decisión 486.

3. En respuesta a la tercera observación del Examinador, me permito aportar copia autentica del poder expedido por mi representada **LIGAND PHARMACEUTICALS INC.**, debidamente legalizado y oficialmente traducido, según lo previsto en los Artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil.

4. En respuesta a la cuarta observación del Examinador, me permito aportar al presente memorial un nuevo Capítulo Reivindicatorio, en donde se ha corregido los errores en la numeración de las reivindicaciones.

Atentamente,



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

Anexo: Traducción del Examen Preliminar Internacional
Documento de Cesión
Poder Ligand Pharmaceuticals Inc.
Capitulo Reivindicatorio corregido

10513
1039

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del solicitante o representante: 2947.1007002
No. de Solicitud Internacional: PCT/US02/16950
Fecha de presentación internacional: 30/05/2002
Fecha de prioridad: 07/06/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o ambas, clasificación nacional e IPC: CO7C59/68
Solicitante: ELI LILLY AND COMPANY

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de 6 hojas, incluyendo esta cubre hoja.

☒ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones, y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base para este reporte y/o hojas que contengan rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos constan de 2 hojas.

3. Este reporte contiene indicaciones con relación a los siguientes items:

- I. ☒ Base para el reporte
- II. ☐ Prioridad
- III. ☒ Ninguna opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.
- IV. ☐ Falta de unidad inventiva
- V. ☒ Declaración razonada según Regla 66.2(a) (ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones soportando dicha declaración.
- VI. ☐ Ciertos documentos citados
- VII. ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII. ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de radicación de la demanda: 04/12/2002

Fecha de elaboración de este reporte: 18/07/2003

Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 - Munich

Tel: +49-89 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: + 49-89 2399-4465

Funcionario Autorizado: Jardon Alvarez, J.
Tel: +49 89 2399-8325

1052
~~1040~~

1053 ~~1041~~
S

I. Base del reporte

1. Con respecto a los **elementos** de la solicitud internacional (Hojas de reemplazo, entregadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14, son referidas en este reporte como "presentadas originalmente" y no están anexadas al presente puesto que no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17)):

Descripción, páginas:

1-411 tal como se presentó originalmente

Reivindicaciones, Nos.:

3 (parte), 4-83 tal como se presentó originalmente
1, 2, 3 (parte) presentado por fax el 24.06.2003

2. Con respecto al **idioma**, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual fue presentada la solicitud internacional, a menos que se indique de otra manera bajo este punto.

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

☐ el idioma de una traducción suministrada con fines de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1(b)).

☐ el idioma de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3 (b)).

☐ el idioma de una traducción suministrada con fines del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Con respecto a cualquier secuencia nucleótida y/o de amino ácidos divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue realizado con base en el listado de secuencias:

☐ contenido en la solicitud internacional por escrito.

☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma electrónica

☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad por escrito

1054 / 1042

☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad en forma electrónica

☐ Ha sido suministrada la declaración donde indica que el listado suministrado de secuencias escrito no va más allá de la divulgación encontrada en la solicitud internacional tal como se presentó

☐ Ha sido suministrada la declaración que indica que la información registrada en forma electrónica es idéntica al listado de secuencias escrito.

4. Las enmiendas han resultado en la cancelación de:

☐ la descripción, páginas:

☐ las reivindicaciones, Nos.:

☐ los dibujos, hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si no estuvieran hechas las enmiendas, puesto que se consideró que iban más allá de la divulgación tal como se presentó (Regla 70.2c):

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga tales enmiendas debe referirse al ítem 1 y estar adjunto a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. Ninguna formulación de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo, y aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, tener nivel inventivo (no ser obvio), o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas con respecto a:

☐ toda la solicitud internacional,

☒ reivindicaciones Nos. 1-5, 19, 27, 28, 38, 41-44, 47-72

puesto que:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 47-72 se relacionan con el siguiente tema el cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

Ver hoja anexa

☐ la descripción, reivindicaciones, o dibujos (indique elementos en particular a continuación) o tales reivindicaciones Nos. están tan ambiguas que ninguna opinión significativa pudo formularse (especifique):

1055
~~1043~~

☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones No. están tan inapropiadamente soportadas que no se pudo formar una opinión significativa.

☒ no se ha establecido ninguna búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 1-5, 19, 27, 28, 38, 41-44, 47-50, 52, 53

2. Un examen preliminar internacional significativo no puede efectuarse debido a que el listado de secuencias nucleótidas y/o de amino ácidos no cumple con el estándar suministrado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ la forma escrita no ha sido suministrada o no cumple con el estándar

☐ la forma electrónica no ha sido suministrada o no cumple con el estándar

V. Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-83 No: Reivindicaciones
Nivel Inventivo (NI)	Si: Reivindicaciones No: Reivindicaciones 1-83
Aplicación Industrial (AI)	Si: Reivindicaciones 1-46, 73-83 No: Reivindicaciones

2. Anterioridades y explicaciones

ver hoja anexa

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA ANEXA
Solicitud Internacional No. PCT/US02/16950

Re Ítem III

Ninguna formulación de opinión con respecto a novedad, nivel inventivo, y aplicación industrial

- 1) El Examen Preliminar Internacional no puede ser llevado a cabo en consideración con la materia la cual no esta cubierta por el reporte de búsqueda (ver Regla 66, 1(e) del PCT) En consecuencia las reivindicaciones 1-5, 19, 27, 28, 38, 41-44, 47-50, 52, 53, 55, 56, 58, 59, 61, 62, 64, 65, 67, 68, 70 y 71 son examinadas solamente al alcance que han sido buscadas (ver Reporte de Búsqueda Internacional, cuadro 1)
- 2) Las Reivindicaciones 47 a 72 relacionada con la materia considerada por esta Autoridad para ser cubierta por las provisiones de Regla 67.1 (iv) del PCT. Consecuentemente, ninguna opinión será formulada con respecto a la aplicación industrial de la materia de estas reivindicaciones. (Artículo 34 (4) (a) (i) PCT).

Re Ítem V

Declaración razonada bajo el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo, y aplicación industrial; citas y explicaciones soportando cada declaración.

D1: WO – A – 02 100812
D2: WO – A – 02 080899
D3: WO – A – 01 79150
D4: WO – A – 01 25181 (Mirar además EP – 1 216 980, traducción en ingles de este documento)
D5: WO – A – 0116120
D6: WO – A – 0216332
D7: Haigh, D, y al. Química Medicinal y Bioorgánica (7) 1999, 821 – 830
D8: WO 9731907.

1. La presente solicitud reivindica prioridad desde 07. 06. 2001. El Examen Preliminar Internacional es llevado a cabo bajo la presunción que la prioridad reivindicada es valida. Por lo tanto documentos de D1 – D3 y D6 no son considerados como estados del arte para establecer de la presente opinión (ver Regla 64.3 de PCT). Dicho documento llegaría a ser relevante para avaluar la patentabilidad de la presente solicitud cuando este entre las fases nacionales/regionales.
2. Novedad (Art. 33 (2) PCT)

- 2.1. Ninguno de los documentos prepublicados en el arte previo citados en el Reporte de Búsqueda revela compuestos como los reivindicados en las presentes reivindicaciones y su uso como moduladores de receptores activados por proliferadores de peroximas.
- 2.2. Documento D4 revela ácido carboxílico derivado de la formula (I) (ver reivindicación 1) los cuales son receptores activados de los moduladores de receptores activados por proliferadores de peroximas (ver reivindicación 17, 18) y por lo tanto útil para la prevención o tratamiento de enfermedades tales como hiperglicemia e hiperlipemia. Ejemplos 244a) y 244b) de este documento revela la preparación de ácido propanoico de 2-isopropoxi - 3 - (4 - metoxi -3 -2 - [4- trifluorometil)- fenoxi] etilfenil) y su etil ester, dos compuestos derrumban con el alcance de la reivindicaciones como originalmente se presentaron.

La definición de W en las reivindicación 1 y 2 de la solicitud ha sido enmendada por el desconocimiento a incluir tales compuestos conocidos.

- 2.3. Consecuentemente la materia de las reivindicaciones es novedosa (Art. 33 (2) del PCT)
3. Nivel inventivo (Art.33 (3) del PCT).

- 3.1. Como se señala, D4 revela ácidos carboxílicos derivados de la formula (I) (ver reivindicación 1) los cuales moduladores de receptores activados por proliferadores de peroximas (ver reivindicación 17 y 18). Los compuestos ahora reivindicados caen en parte dentro del alcance de la formula general (I) de la reivindicación 1 de D4 y tienen el mismo uso. Así, en ausencia de un efecto sorpresivo, los presentes compuestos reivindicados aparecen para ser no más que una selección arbitraria desde el rango de D4 requiriendo de ninguna aplicación del nivel inventivo.
- 3.2. Además es notificado que es dudoso que todos los compuestos abarcados por las presentes reivindicaciones solucionan el problema señalado en la presente solicitud (la provisión de compuestos alternativos los cuales moduladores de receptores activados por proliferadores de peroximas). La materia de las reivindicaciones abarca un enorme número de compuestos los cuales aparentemente no han sido explorados (cf. ejemplo de actividad en la solicitud los cuales no han sido declarados de los compuestos reivindicados que muestran la actividad deseada). Teniendo en cuenta que el campo de medicamentos

1058
~~1048~~
VO

frecuentemente poco difiere y cambia en estructuras químicas y pueden alcanzar una actividad de cambios inesperados, la generalización de resultado obtenido con pocos compuestos para obtener compuestos con igual diferencia estructurales no aparecen para ser justificados. Es por lo tanto dudoso que todas las alternativas cubiertas por el amplio campo de las presentes reivindicaciones logre el efecto reivindicando.

3.3 Por lo tanto la materia de las reivindicaciones no involucra un nivel inventivo Art. 33(3) del PCT.

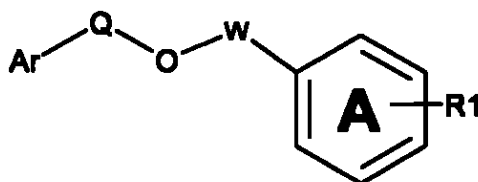
4. Aplicación Industrial (Art. 33(4) del PCT).

Para la evaluación de la reivindicación 47-72 de la presente, sobre si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados en los Estados pertenecientes al PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable aquella materia que reivindique el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero permite, sin embargo, reivindicar sobre un compuesto conocido para primero uso en tratamiento médico y el uso de tal compuesto en la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

10591047
//

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



o las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, estereoisómeros y solvatos del mismo, donde:

Ar es un grupo aromático sustituido o no sustituido;

Q es a enlace covalente, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

W es un grupo alquileo sustituido o no sustituido de dos a diez átomos de longitud o un grupo heteroalquileo sustituido o no sustituido, donde el grupo heteroalquileo es un grupo alquileo de dos a diez átomos de longitud en el que uno o más grupos metileno han sido reemplazados por un grupo funcional seleccionado entre $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{NR}_7-$, $-\text{NR}_7\text{CO}-$, $-\text{C}(=\text{NOH})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ o $-\text{CH}(\text{NR}_7\text{R}_8)-$; en donde Ar es trifluorometilfenil ($\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$), W no es un grupo alquileo C_2-C_3 ;

el Anillo de fenilo A está sustituido opcionalmente con hasta cuatro sustituyentes además de R_1 ;

R_1 es $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}(\text{OR}_2)-(\text{CH}_2)_m\text{E}$, $-(\text{CH})=\text{C}(\text{OR}_2)-(\text{CH}_2)_m\text{E}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}(\text{Y})-(\text{CH}_2)_m\text{E}$ o $-(\text{CH})=\text{C}(\text{Y})-(\text{CH}_2)_m\text{E}$; donde E es COOR_3 , alquil(C_1-C_3)nitrilo, carboxamida, sulfonamida, acilsulfonamida o tetrazol y donde sulfonamida, acilsulfonamida y tetrazol están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 y arilalquilo C_0-C_4 ;

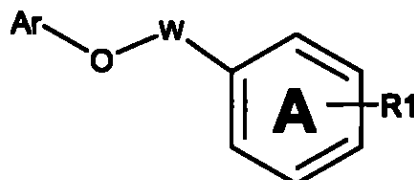
R_2 es $-\text{H}$, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, haloalquilo, un grupo aralquilo, un grupo aralquilo sustituido, un grupo aromático, un grupo aromático sustituido, $-\text{COR}_4$, $-\text{COOR}_4$, $-\text{CONR}_5\text{R}_6$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}_4$ o $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_5\text{R}_6$;

Y es $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o un grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$ que está unido a un átomo de carbono en el Anillo de Fenilo A que está en *orto* respecto a R_1 ;

R_3 - R_8 son independientemente -H, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo aromático o un grupo aromático sustituido; y

n y m son independientemente 0, 1 o 2.

2. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural



o las sales, hidratos, estereoisómeros y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Ar es un grupo aromático sustituido o no sustituido;

W es un grupo conector alquileno sustituido o no sustituido o un grupo conector heteroalquileno sustituido o no sustituido de dos a diez átomos de longitud; en donde Ar es trifluorometilfenil ($CF_3C_6H_4$), W no es un grupo alquileno C_2 - C_3 ;

el Anillo de fenilo A está sustituido opcionalmente con hasta cuatro sustituyentes además de R_1 ;

R_1 es $-(CH_2)_n-CH(OR_2)-(CH_2)_mCOOR_3$,
 $-(CH)=C(OR_2)-(CH_2)_mCOOR_3$, $-(CH_2)_n-CH(Y)-(CH_2)_mCOOR_3$ o
 $-(CH)=C(Y)-(CH_2)_mCOOR_3$;

R_2 es -H, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido, $-COR_4$, $-COOR_4$, $-CONR_5R_6$, $-C(S)R_4$, $-C(S)OR_4$ o $-C(S)NR_5R_6$;

Y es $-O-$, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o un grupo $-CH=CH-$ que está unido a un átomo de carbono en el Anillo de Fenilo A que está en *orto* respecto a R_1 ;

R_3 - R_8 son independientemente -H, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo aromático o un grupo aromático sustituido; y

n y m son independientemente 0, 1 o 2.

3. El compuesto de la Reivindicación 1 o 2, donde Ar está representado por una fórmula estructural seleccionada entre:

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

REC'D 23 JUL 2003

WIPO PCT

Applicant's or agent's file reference 2947.1007002	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/16)	
International application No. PCT/J802/18950	International filing date (day/month/year) 30.05.2002	Priority date (day/month/year) 07.08.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07C59/68		
Applicant ELI LILLY AND COMPANY		

- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet.
☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
These annexes consist of a total of 2 sheets.

EPO - DG 1

- This report contains indications relating to the following items:

11.08.2003

- | | | | |
|------|-------------------------------------|--|-------|
| I | ☒ | Basis of the opinion | (109) |
| 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 Rule 66.2(a)(ii) 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 04.12.2002	Date of completion of this report 18.07.2003
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 623666 epmu d Fax +49 89 2369 - 4465	Authorized Officer Jardon Alvarez, J Telephone No. +49 89 2369-6326 

1062: 1058
16

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US02/16950**

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

1-411 as originally filed

Claims, Numbers

3 (part), 4-83 as originally filed
1, 2, 3 (part) filed with telefax on 24.06.2003

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(s): , 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)).

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

1063-1051
15

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/US02/16950

6. Additional observations, if necessary:

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

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

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 1-5, 19, 27, 28, 38, 41-44, 47-72

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 47-72 with respect to the industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):
☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1-5, 19, 27, 28, 38, 41-44, 47-50, 52, 55

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

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

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims 1-83
	No: Claims
Inventive step (IS)	Yes: Claims
	No: Claims 1-83
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims 1-46, 73-83
	No: Claims

2. Citations and explanations

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US02/16950

1052
1064 16

Re Item III

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

1. The International Preliminary Examination cannot be carried out in respect of subject-matter which is not covered by the search report (see Rule 66.1(e) PCT). Consequently claims 1- 5, 19, 27, 28, 38, 41- 44, 47-50, 52, 53, 55, 56, 58, 59, 61, 62, 64, 65, 67, 68, 70 and 71 are examined only to the extent that they have been searched (see International Search Report, Box I).
2. Claims 47 to 72 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

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

- D1: WO - A - 02 100812
- D2: WO - A - 02 080899
- D3: WO - A - 01 79150
- D4: WO - A - 01 25181 (see also EP - 1 216 980, English translation of this document)
- D5: WO - A - 01 16120
- D6: WO - A - 02 16332
- D7: Haigh, D. et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry, (7), 1999, 821-830
- D8: WO 97 31907

1. The present application claims priority rights from 07.06.2001. The International Preliminary Examination is carried out under the assumption that the claimed priority is valid. Therefore documents D1 - D3 and D6 are not considered as state of the art for the establishment of the present opinion (see Rule 64.3 PCT). Said documents will become relevant to assess the patentability of the present application when it enters the national/regional phases.
2. Novelty (Art. 33(2) PCT).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US02/16950

- 2.1. None of the pre-published prior art documents cited in the Search Report discloses compounds as claimed in the present claims and its use as modulators of peroxisome proliferator activated receptors.
- 2.2. Document D4 discloses carboxylic acid derivatives of the formula (I) (see claim 1) which are modulators of peroxisome proliferator activated receptors (see claims 17 and 18) and therefor useful for the prevention or treatment of diseases such as hyperglycaemia and hyperlipemia. Examples 244a) and 244b) of this document disclose the preparation of 2-isopropoxy-3-(4-methoxy-3-2-[4-trifluoromethyl]-phenoxy]ethylphenyl)propanoic acid and its ethyl ester, two compounds falling within the scope of the claims as originally filed.

The definition of W in claims 1 and 2 of the application has been amended by way of a disclaimer to exclude such known compounds.

- 2.3. Consequently the subject-matter of the claims is novel (Art. 33(2) PCT).

3. Inventive step (Art. 33(3) PCT).

- 3.1. As pointed out above, D4 discloses carboxylic acid derivatives of the formula (I) (see claim 1) which are modulators of peroxisome proliferator activated receptors (see claims 17 and 18). The compounds now claimed fall in part within the scope of the general formula (I) of claim 1 of D4 and have the same use. Thus, in the absence of a surprising effect, the present claimed compounds appear to be no more than an arbitrary selection from the scope of D4 requiring no application of inventive step.
- 3.2. It is further noted that it is doubtful that all the compounds embraced by the present claims solve the problem underlying the present application (the provision of alternative compounds which are modulators of peroxisome proliferator activated receptors). The subject-matter of the claims embraces a huge number of compounds which have apparently not yet been explored (cf. activity examples in the application which do not state which of the claimed compounds show the desired activity). Having in mind that in the medicament field often small differences and changes in chemical structure can give rise to unexpected activity changes, the generalization of results obtained with a few compounds to compounds having a quite different structure does not appear to be justified. It is therefore doubtful that all the alternatives covered by the broad scope of the present claims achieve the claimed effect.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US02/16950

3.3. For these reasons the subject-matter of the claims does not involve an inventive step (Art. 33(3) PCT).

4. Industrial applicability (Art. 33(4) PCT).

For the assessment of the present claims 47 - 72 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.

2947.1007002

-412-

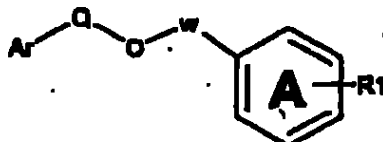
EPO - DG 1

CLAIMS

17. 12 2003

What is claimed is:

1. A compound represented by the following structural formula: (42)



or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, stereoisomers and solvates thereof, wherein:

Ar is a substituted or unsubstituted aromatic group;

Q is a covalent bond, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ or $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$;

W is a substituted or unsubstituted alkylene group two to ten atoms in length or a substituted or unsubstituted heteroalkylene group, wherein the heteroalkylene group is an alkylene group from two to ten atoms in length in which one or more methylene groups have been replaced with a functional group selected from $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-CO-$, $-NR-$, $-NR_2CO-$, $-C(=NOH)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ or $-CH(NR_2R_3)-$, wherein when Ar is trifluoromethylphenyl ($CF_3C_6H_4$), W is not a C_2-C_3 alkylene group;

phenyl Ring A is optionally substituted with up to four substituents in addition to R_1 ;

R_1 is $-(CH_2)_n-CH(OR_2)-(CH_2)_mE$, $-(CH)_n-C(OR_2)-(CH_2)_mE$, $-(CH_2)_n-CH(Y)-(CH_2)_mE$ or $-(CH)_n-C(Y)-(CH_2)_mE$; wherein E is $COOR_4$, C_1-C_3 -alkynitrile, carbamate, sulfonamide, acylsulfonamide or tetrazole and wherein sulfonamide, acylsulfonamide and tetrazole are optionally substituted with one or more substituents independently selected from: C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl and aryl-CO-4-alkyl;

R_2 is $-H$, an aliphatic group, a substituted aliphatic group, haloalkyl, an aralkyl group, a substituted aralkyl group, an aromatic group, a substituted aromatic group, $-COR_4$, $-COOR_4$, $-CONR_4R_5$, $-C(S)R_4$, $-C(S)OR_4$ or $-C(S)NR_4R_5$;

1056
 1038

2947.1007002

-413-

Y is $-O-$, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ or a $-CH=CH-$ group which is bonded to a carbon atom in Phenyl Ring A that is *ortho* to R_1 ;

R_2 - R_4 are independently $-H$, an aliphatic group, a substituted aliphatic group, an aromatic group or a substituted aromatic group; and
 5 n and m are independently 0, 1 or 2.

2. A compound represented by the following structural formula:



or pharmaceutically acceptable salts, hydrates and solvates thereof, wherein:

10 Ar is a substituted or unsubstituted aromatic group;

W is a substituted or unsubstituted alkylene linking group or a substituted or unsubstituted heteroalkylene linking group from two to ten atoms in length, wherein when Ar is trifluoromethylphenyl ($CF_3C_6H_4$), W is not a C_2 - C_3 alkylene group;

15 phenyl Ring A is optionally substituted with up to four substituents in addition to R_1 ;

R_1 is $-(CH_2)_n-CH(OR_2)-(CH_2)_m-COOR_3$, $-(CH)_2-C(OR_2)-(CH_2)_m-COOR_3$, $-(CH_2)_n-CH(Y)-(CH_2)_m-COOR_3$ or $-(CH)_2-C(Y)-(CH_2)_m-COOR_3$.

20 R_2 is $-H$, an aliphatic group, a substituted aliphatic group, an aryl group, a substituted aryl group, $-COR_4$, $-COOR_4$, $-CONR_4R_5$, $-C(S)R_4$, $-C(S)OR_4$ or $-C(S)NR_4R_5$.

Y is $-O-$, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ or a $-CH=CH-$ group which is bonded to a carbon atom in Phenyl Ring A that is *ortho* to R_1 ;

25 R_3 - R_5 are independently $-H$, an aliphatic group, a substituted aliphatic group, an aryl group or a substituted aryl group; and
 n and m are independently 0, 1 or 2.

3. The compound of Claim 1 or 2 wherein Ar is represented by a structural

30

1069
~~1057~~

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

El presente documento público:

2. Fue firmado por Ms. Ellen S. Porras
3. Que actuó en su calidad de Notario Público
4. Lleva el sello del Estado de Massachusetts, cuya
comisión vence el 19 de diciembre de 2008.

Se certificó en:

5. Boston, Massachusetts 6. El 6 de junio de 2004
7. Por parte del Secretario de la Mancomunidad de Naciones
8. Bajo el Número 72455
9. Aparece Gran Sello del Estado de Massachusetts
10. Firmado por William Francis Galvin, Secretario de la
Mancomunidad de Naciones.

10701058
[Signature]

24 de octubre de 2003

Por la presente certifico que los documentos adjuntos corresponden a copias fieles de: (1) el documento original de cesión realizada por Dawn Alisa Brooks, Alan M. Warshawsky, Chahrzard Montrose-Rafezadeh, Ann Reifel-Miller, Lourdes Prieto, Isabel Rojo, José Alfredo Martín, María Rosario Gonzáles García, Alicia Torrado, Rafael Ferritto Crespo, Carlos Lamas-Peteira y María Marín-Ortega Finger a favor de **ELI LILLY & COMPANY**, el cual fue reenviado a la Oficina de Recibo de Los Estados Unidos para repaso el día 8 de septiembre de 2003 en relación con la Solicitud Internacional PCT/US02/16950, presentada el 30 de mayo de 2002; y (2) el documento original de cesión realizada Robert J. Ardecky a favor de **LIGAND PHARMACEUTICALS INCORPORATED**, el cual fue reenviado a la Oficina de Recibo de Los Estados Unidos para repaso el día 8 de septiembre de 2003 en relación con la Solicitud Internacional PCT/US02/16950, presentada el 30 de mayo de 2002

Firma Ellen S. Porras

Notario Público

Mi comisión vence el 19 de diciembre de 2008

(Sello)

1059
1071 73

Al Director de Marcas Registradas y Patentes de los Estados Unidos. Favor registrar los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

1. Nombre de las partes que otorgan la cesión:

- 1) Dawn Alisa Brooks
- 2) Alan M. Warshawsky
- 3) Chahrzad Montrose-Rafezadeh
- 4) Lourdes Prieto

Nombres de cedentes adicionales? [si]

2. Nombre y dirección de la parte beneficiaria de la cesión:

Nombre: Eli Lilly and Company

Dirección: Lilly Corporate Center

Cuidad: Indianápolis Estado: Indiana ZIP: 46285

Se adjuntan nombres o direcciones adicionales? [no]

3. Naturaleza del Traspaso: [x] Cesión

Fecha de ejecución: 1) 07/14/03, 2) 07/11/03, 3) 07/11/03

4) 06/24/03, 5) 07/08/03, 6) 07/10/03

7) 07/14/03, 8) 07/08/03, 9) 07/08/03

10) 07/08/03, 11) 07/09/03, 12) 07/08/03

4. Número de solicitud (es) o número(s) de patente(s):

Solicitud de Patente No.

Si este documento esta siendo presentado junto con una nueva solicitud, la fecha de la ejecución de la solicitud es:

1072-1060
21

A. Solicitud de Patente No.(s)

PCT/US02/16950

B. Patente No.(s)

Se adjuntan números adicionales? [no]

5. Nombre y dirección de la parte a quien se debe dirigir la correspondencia en relación con el documento:

Nombre: Steven G. Davis, Esq.

Dirección interna: Hamilton Brook, Smith & Reynolds, P. C.

Dirección: 530 Virginia Road, P. O. Box 9133, Ciudad: Concord

Estado: MA Zip: 01742-9133

6. Total de Solicitudes y Patentes involucradas : [1]

7. Total derechos pagados: (37CFR 3.41): US\$40.00

Adjunto

Se autoriza cargo a la cuenta de depósito? [si]

8. Número de la Cuenta donde se hace el depósito:

08-0380

(Adjunte copia del duplicado de esta página si paga con deposito a la cuenta)

9. Declaración y firma:

Según mi leal saber y entender, la información precedente es verídica y cualquier copia adjunta corresponde al documento original.

1073 ~~1081~~
JS

(Fdo.) Steven G. Davis,

Fecha: 8 de Septiembre de

2003

No. Total de páginas incluyendo hoja introductoria: [10]

Expediente No. 2947.1007-002

"Recordatorio Cubierta pagina 2"

La siguiente información es una continuación del recuadro 1:

Nombres de inventores adicionales:

- 6) Isabel Rojo
- 7) José Alfredo Martín
- 8) María Rosario Gonzáles García
- 9) Alicia Torrado
- 10) Rafael Ferrito Crespo
- 11) Carlos Lamas-Peteira
- 12) María Martin-Ortega Finger

CESION

CONSIDERANDO QUE, Dawn Alisa Brooks, Alan M. Warshawsky, Chahrzad Montrose-Rafezadeh, Anne Reifel-Miller, Lourdes Prieto, Isabel Rojo, José Alfredo Martín, María Rosario Gonzáles García, Alicia Torrado, Rafael Ferritto Crespo, Carlos Lamas-Peteira y María Marín-Ortega Finger junto con el co-inventor Robert J. Ardecky han inventado una cierta mejora en **MODULADORES DE RECEPTORES ACTIVADOS POR PROLIFERADORES DE PEROXISOMAS**, descrita en una solicitud de Patente Internacional y presentada bajo el Tratado de Cooperación de Patentes, y la cual designa a los Estados Unidos, la especificación es la siguiente:

☐ ha sido ejecutado en la fecha adjunta y esta para ser presentado ante la oficina de Patentes de los Estados Unidos
☒ Fue presenta el 30 de mayo de 2002 con número de Solicitud Internacional PCT/US02/16950.

☐ Fue patentada bajo la Patente No. ☐ el ☐.

CONSIDERANDO QUE, Eli Lilly & Company (en adelante el **CESIONARIO**) una corporación organizada y existente bajo las leyes del Estado de Indiana, y teniendo como dirección usual

de negocios en Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, desea adquirir un interés en concordancia con el acuerdo incluido en el presente con nosotros;

POR CONSIGUIENTE, a quien pueda interesar sépase que en contraprestación a dicho acuerdo y a otras contraprestaciones onerosas, cuyo recibo se acusa por el presente, nosotros hemos vendido, cedido y transferido y por el presente vende, cede y transfiere a la CESIONARIA, y a sus sucesores, cesionarios y representantes legales, la totalidad del derecho, título e interés exclusivo en y a través de los Estados Unidos, y todos los países extranjeros, en y a dicha invención como se describe en dicha Solicitud Internacional de Patente, junto con la nuestra completa, título e interés en y a dicha Solicitud Internacional de Patente y como todas las Patentes de Invención como pueden publicar sobre esta, dicha invención, Solicitud Internacional de Patente y Patente de Invención serán tenidos y gozado por dicha CESIONARIA para su propio uso y de sus sucesores, cesionarios y representantes legales, serán disfrutados por los mismos durante la totalidad del término de todas y cualesquiera patentes que se otorguen tan amplia y totalmente como habrían sido mantenidas por nosotros en caso de que esta

~~1064~~
1096 *JB*

Cesión no se hubiera efectuado. Manifestamos por este medio que todos nuestros derechos que se presentan según los términos o conforme a cualesquiera y a todos los acuerdos internacionales, tratados o leyes referentes a la protección de la propiedad industrial por presentar cualquier Solicitud de Patente Internacional para Patente de Invención. Reconocemos por este medio que cedemos todos nuestros derechos en la totalidad, título e interés en dicha invención, quedando con todos nuestros derechos la CESIONARIA para solicitar y obtener de las autoridades competentes en todos los países del mundo cualquiera y todas las Patentes de Invención por intermedio de abogados y agentes que la CESIONARIA elija y el derecho a solicitar la concesión de todas las Patentes de Invención de la CESIONARIA para su propio nombre como cesionaria de todos los derechos, títulos e intereses de las misma;

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse, ejecutaremos y entregaremos cualquier otro documento legal necesario o deseable para perfeccionar el título de la invención mencionada a dicha CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios, y representantes legales, pero en sus costos o gastos, incluyendo la ejecución de la solicitudes de patentes en

1065
1077 *[Signature]*

países extranjeros, y la ejecución de sustituciones, re-
edición, divisionales o continuación de solicitudes y
preliminares u otras declaraciones y el dar testimonio en
cualquier interferencia u otro procedimiento en donde dicha
invención o cualquier solicitud de patente dirigida que
además pueda estar involucrada;

Y, Por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado
de la Oficina de Patentes de los Estados Unidos para publicar
tales Patentes de Invención como fuesen concedidas sobre
dicha Solicitud Internacional de Patente o solicitudes
basadas en la misma a la mencionada CESIONARIA, sus
sucesores, cesionarios, y representantes legales.

EN FE DE LO CUAL firmo y de mi puño y letra y estampo mi
Sello oficial en la fecha indicada abajo.

Inventor: (Fdo) Dawn Alisa Brooks Fecha 14 de julio de 2003

Dirección: 402 W. New York St., Apto 307 Indianápolis, IN
46202

6916 Elise Court, Indianápolis, Indiana 46220 (escrito a mano)

Testigo: Firma Ilegible

Dirección: 3152 Chestwell Ave, Indianápolis, IN 46268

Testigo: Firma ilegible

1078 1066 ~~30~~

Dirección: 7045 Bentgrass Dr., Indianápolis, IN 46236

Inventor: (Edo) Alan M. Warshawsky fecha: 2 de noviembre de 2003

Dirección: 13828 Springmill Ponds Circle
Carmel, IN 46032

Testigo: Firma Ilegible

Dirección: 3152 Chestwell Ave,
Indianápolis, IN 46268

Testigo: Firma ilegible

Dirección: 7045 Bentgrass Dr.,
Indianápolis, IN 46236

~~1067~~
1079 31

Inventor: (Fdo) Chahrzad Montrose-Rafezadeh fecha: 11 de julio
de 2003.

Dirección: 12460 Silver Bay Circle,
Indianápolis, IN 46236

Testigo: Firma Ilegible

Dirección: 3152 Chestwell Ave,
Indianápolis, IN 46268

Testigo: Firma ilegible

Dirección: 7045 Bentgrass Dr.,
Indianapolis, IN 46236

1080 38

Inventor: (Fdo) Anne Reifel-Miller Fecha: 24 de junio de
2003.

1068

Dirección: 3338 West 46th Street,
Indianapolis, IN 46228

Testigo: Firma Ilegible

Dirección: 3152 Chestwell Ave,
Indianapolis, IN 46268

Testigo: Firma ilegible

Dirección: 7045 Bentgrass Dr.,
Indianápolis, IN 46236

Inventor: (Fdo) Lourdes Prieto fecha: 8 de julio de 2003.

Dirección: C/Leopoldo Alas Clarin
N 2, 1D, Madrid, Madrid 28035, España

Testigo: JULIAN PRIEGO SOLER

Dirección: Avda. Zaravz 16 4º C
28830 SAN FERNANDO DE HENARES, MADRID

Testigo: MARTA CIFUENTES GARCIA

Dirección: PARQUE BUJADUELO 18 5ºD
28924 ALARCON, MADRID

1081 33

Inventor: (Fdo) Isabel Rojo

Fecha: 10 de julio de 2003.

Dirección: Paseo de las Acacias 22 6H

- 1069

Madrid, España

Testigo: Mario Barberis

Dirección: C/ Talavera 3, 4A 28016 Madrid

Testigo: SEHILA PLEITE SELGAS

Dirección: Avda/ Reina Victoria 68 28003, Madrid

Inventor: (Fdo) Jose Alfredo Martin

Fecha: 14 de julio de 2003.

Dirección: C/Juan Duque, 9, 5-B

28005 Madrid, España

Testigo: Gema Sanz Gil

Dirección: C/ Gloria Fuertes 27, Portal 4, 4-A

Alcobendas, E-28100 Madrid (España)

Testigo: Mario Barberis

Dirección: C/ Talavera 3, 4A 28016 Madrid

1082
~~1070~~ 201

Inventor: (Fdo) María Rosario Gonzales García fecha: 8 de julio de 2003.

Dirección: Pensamiento 51C
28020 Madrid, España

Testigo: Alejandra Molina Segura

Dirección: Gral. Cadenas Campos, 7 4-D
28036 Madrid, España

Testigo: Marta Perez Somalo

Dirección: C/. Juan Splandin, No. 3 4-C
28007 Madrid, España

Inventor: (Fdo) Alicia Torrado fecha: 8 de julio de 2003.

Dirección: C/ Santiago de Compostela, 26 9ºF
28034 Madrid, España

Testigo: José Miguel Minguer Ortega

Dirección: Palestina, 17, 1ºzd 28820 Coslada (Madrid)
Madrid, (España)

Testigo: Jaime Blanco Urgaiti

Dirección: C/ Actor Pueblos 33 6ºIzq 28760 Tres Cante

10831075

Inventor: (Fdo) Rafael Ferritto Crespo fecha: 8 de julio de 2003.

Dirección: C/Artajona 21, 2A Madrid,

28039 Madrid, España

Testigo: Celia Lafuente Blanco

Dirección: Avda. de España, N° 6, Esc. 2, 3°, 3ª 28100 San

Sebastián de los Reyes Madrid, España

Testigo: Jesús Castañon Fernandez

Dirección: C/. Reyes Alzquevel, N° 32, 2ºA, 28029

Madrid, España

Inventor: (Fdo) Carlos Lamas Peteira fecha: 9 de julio de 2003.

Dirección: C/ General Yague 10, 8ºE,

28020 Madrid, España

Testigo: Sonia Gutiérrez Sanfeliciano

Dirección: Alejo Cardentier, 25, 3ºB

28806 Alcalá de Henarez, Madrid, (España)

Testigo: José A. Martínez Pérez

Dirección: C/ Avda. de Madrid, 50, D-19

28700 S.S. de los Reyes, Madrid, España.

Inventor: (Fdo) María Martín-Ortega Finger fecha: 8 de julio de
2003.

Dirección: C/Frigiliana 2, B, 6°C
28045 Madrid, España

Testigo: Jesús Blas Blas

Dirección: C/Niebla 3, 3ª 282760

Tres Cantos Madrid, España

Testigo: Cristina García Paredes

Dirección: C/. Del de Pedregal Nº 10

28721 Cabanillas de la Sierra, Madrid

Al Director de Marcas Registradas y Patentes de los Estados Unidos. Favor registrar los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

1. Nombre de las partes que otorgan la cesión:

Robert J. Ardeky

Nombres de cedentes adicionales? [no]

2. Nombre y dirección de la parte beneficiaria de la cesión:

Nombre: Ligand Pharmaceuticals Incorporated

Dirección: 10275 Science Center Drive

21473
1085

Cuidad: San Diego Estado: California ZIP: 92121

Se adjuntan nombres o direcciones adicionales? [no]

3. Naturaleza del Traspaso: [x] Cesión

Fecha de ejecución: 08/25/03

4. Número de solicitud(es) o número(s) de patente(s):

Solicitud de Patente No.

Si este documento esta siendo presentado junto con una nueva solicitud, la fecha de la ejecución de la solicitud es:

A. Presentación de Patente No.(s)

PCT/US02/16950

B. PATENTE No(s).

Se adjuntan números adicionales? [no]

5. Nombre y dirección de la parte a quien se debe dirigir la correspondencia en relación con el documento:

Nombre: Steven G. Davis, Esq.

Dirección interna: Hamilton Brook, Smith & Reynolds, P. C.

Dirección: 530 Virginia Road, P. O. Box 9133, Ciudad: Concord

Estado: MA Zip: 01742-9133

6. Total de Solicitudes y Patentes: [1]

7. Total derechos pagados: (37CFR 3.41): US\$40.00

Adjunto

Se autoriza cargo a la cuenta de depósito? [si]

8. Número de la Cuenta donde se hace el depósito:

08-0380

(Adjunte copia del duplicado de esta página si paga con depósito a la cuenta)

9. Declaración y firma:

Según mi leal saber y entender, la información precedente es verídica y cualquier copia adjunta corresponde al documento original.

(Fdo.) Steven G. Davis,

Fecha: 08/09/2003

Nombre de quien firma

No. Total de páginas incluyendo hoja introductoria: [3]

26
1075
1087

Expediente No. 2947.1007-002

CESION

CONSIDERANDO QUE, Yo Robert J. Ardecky junto con los co-inventores Dawn Alisa Brooks, Alan M. Warshawsky, Chahrzad Montrose-Rafezadeh, Anne Reifel-Miller, Lourdes Prieto, Isabel Rojo, José Alfredo Martín, María Rosario Gonzáles García, Alicia Torrado, Rafael Ferritto Crespo, Carlos Lamas-Peteira y María Marín-Ortega Finger han inventado una cierta mejora en **MODULADORES DE RECEPTORES ACTIVADOS POR PROLIFERADORES DE PEROXISOMAS**, descrita en una solicitud de Patente Internacional y presentada bajo el Tratado de Cooperación de Patentes, y la cual designa a los Estados Unidos, la especificación es la siguiente:

☐ ha sido ejecutado en la fecha adjunta y esta para ser presentado ante la oficina de Patentes de los Estados Unidos

☒ Fue presenta el 30 de mayo de 2002 con número de Solicitud Internacional PCT/US02/16950.

☐ Fue patentada bajo la Patente No. ☐ el ☐.

1088

CONSIDERANDO QUE, Eli Lilly & Company (en adelante el CESIONARIO) una corporación organizada y existente bajo las leyes del Estado de Indiana, y teniendo como dirección usual de negocios en Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, desea adquirir un interés en concordancia con el acuerdo incluido en el presente con nosotros;

POR CONSIGUIENTE, a quien pueda interesar sépase que en contraprestación a dicho acuerdo y a otras contraprestaciones onerosas, cuyo recibo se acusa por el presente, nosotros hemos vendido, cedido y transferido y por el presente vende, cede y transfiere a la CESIONARIA, y a sus sucesores, cesionarios y representantes legales, la totalidad del derecho, título e interés exclusivo en y a través de los Estados Unidos, y todos los países extranjeros, en y a dicha invención como se describe en dicha Solicitud Internacional de Patente, junto con la nuestra completa, título e interés en y a dicha Solicitud Internacional de Patente y como todas las Patentes de Invención como pueden publicar sobre esta, dicha invención, Solicitud Internacional de Patente y Patente de Invención serán tenidos y gozado por dicha CESIONARIA para su propio uso y de sus sucesores, cesionarios y representantes legales, serán disfrutados por

Handwritten: 1077
1089

los mismos durante la totalidad del término de todas y cualesquiera patentes que se otorguen tan amplia y totalmente como habrían sido mantenidas por nosotros en caso de que esta Cesión no se hubiera efectuado. Manifestamos por este medio que todos nuestros derechos que se presentan según los términos o conforme a cualesquiera y a todos los acuerdos internacionales, tratados o leyes referentes a la protección de la propiedad industrial por presentar cualquier Solicitud de Patente Internacional para Patente de Invención. Reconocemos por este medio que cedemos todos nuestros derechos en la totalidad, título e interés en dicha invención, quedando con todos nuestros derechos la CESIONARIA para solicitar y obtener de las autoridades competentes en todos los países del mundo cualquiera y todas las Patentes de Invención por intermedio de abogados y agentes que la CESIONARIA elija y el derecho a solicitar la concesión de todas las Patentes de Invención de la CESIONARIA para su propio nombre como cesionaria de todos los derechos, títulos e intereses de las misma;

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse, ejecutaremos y entregaremos cualquier otro documento legal necesario o deseable para perfeccionar el título de la invención

~~11878~~

1090

mencionada a dicha CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios, y
 representantes legales, pero en sus costos o gastos,
 incluyendo la ejecución de la solicitudes de patentes en
 países extranjeros, y la ejecución de sustituciones, re-
 edición, divisionales o continuación de solicitudes y
 preliminares u otras declaraciones y el dar testimonio en
 cualquier interferencia u otro procedimiento en donde dicha
 invención o cualquier solicitud de patente dirigida que
 además pueda estar involucrada;

Y, Por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado
 de la Oficina de Patentes de los Estados Unidos para publicar
 tales Patentes de Invención como fuesen concedidas sobre
 dicha Solicitud Internacional de Patente o solicitudes
 basadas en la misma a la mencionada CESIONARIA, sus
 sucesores, cesionarios, y representantes legales.

EN FE DE LO CUAL firmo y de mi puño y letra y estampo mi
 Sello oficial en la fecha indicada abajo.

Firma del inventor: (Fdo) Robert J. Ardecky

Estado/Mancomunidad de: California

Condado de: San Diego

1079
1091

Entonces compareció personalmente ante mi el arriba
mencionado Robeth J. Ardecky, y reconoció haber firmado el
instrumento precedente por su propio acto y hecho a los 25
días del mes de agosto de 2003.

(Fdo) MICHILE P. TRAVIS-Notario Público

MICHILE P. TRAVIS-nombre escrito

Cuya comisión vence el 01 de enero de 2006

(Sello)

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

1092
~~1980~~
JPH

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. **Country:** United States of America

This public document

2. **has been signed by:** Ms. Ellen S. Porras

3. **acting in the capacity of:** Notary Public

4. **bears the seal/stamp of:**
the State of Massachusetts, whose commission expires on Dec 19, 2008

Certified

5. **at:** Boston, Massachusetts

6. **the:** 6 January, 2004

7. **by:** the Secretary of the Commonwealth

8. **No.:** 72455

9. **Seal/stamp:** **Great Seal of the Commonwealth**

10. **Signature:**

William Francis Galvin

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth



**HAMILTON
BROOK
SMITH &
REYNOLDS, P.C.**

**PATENTS, TRADEMARKS
COPYRIGHTS & LITIGATION**

**530 VIRGINIA ROAD
P.O. BOX 9133
CONCORD, MA 01742-9133
TEL (978) 341-0036
FAX (978) 341-0136
www.hbsr.com**

**MURDER H. HAMILTON
(1908-1984)**

**DAVID E. BROOK
JAMES M. SMITH
LEO R. REYNOLDS
JOHN L. DUPRE
DAVID J. BRIDY
MARY LOU WARDLAW
ALICE O. CARROLL
N. SCOTT PIERCE
HELEN E. WARDLAW
SUSAN G. L. GLOVER
DORIS M. HODGE
RICHARD W. WAGNER
ROBERT T. CONWAY
ROBERT D. JOHNSON
DAVID J. THORNTON, JR.
ANNE J. COLLINS
LEA M. TREANOR
TIMOTHY J. MEAGHER
STEVEN G. DAVIS**

**SANDRA A. BROCKMAN-LEE
CHRISTOPHER P. CARROLL
F. JAMES COE
COLIN C. DUNHAM
CAROL A. EDGER
ERIC L. ENCE
GIOVANNA FERRERON
CAROLINE M. FLEISS
TODD A. GIBBY
ANTONETTE G. GRUOLANO
ELVA R. LAFREN
HELEN LEE
JOSEPH M. MARALA
MARY K. MURRAY
DENISE E. SANDERS
KEVIN T. SHALOGHESKY
MARK B. SOLOMON
TROY T. SYREL
A. CRISTINA TAYLOR
RALPH TRIDENTOCCI
DANIEL L. WONG
* NOT ADMITTED IN MASS.**

**OF COUNSEL
ELIZABETH W. MATA**

**PATENT AGENTS
SUSAN M. ABELLERA
ALEXANDER AHEIDEN
JESSE A. FICHER
PAMELA A. TORREY
KAREN J. TOWNSEND
ROBERT H. UNDERWOOD**

**TECHNOLOGY SPECIALISTS
PAUL G. ALLOWAY
KIM ANDERSON
CHRISTINE M. DOE
SUSAN C. KELLY
BOOYONG SHIN LON
LUCY LUBASHEV
VIVIAN J. DANKICH
MICHAEL M. YAMAUCHI**

**MICHAEL KENNEDY
ADMINISTRATIVE DIRECTOR**

**BARBARA J. FORD
ADMINISTRATOR OF
PATENT AND
TRADEMARK PRACTICE**

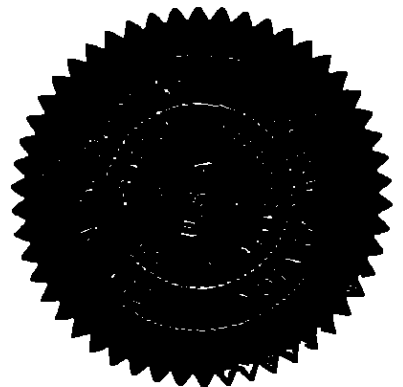
24 October 2003

I hereby certify that the attached documents are true and accurate copies of : (1) the original Assignment document executed by Dawn Alisa Brooks, Alan M. Warshawsky, Chahrazad Montrose-Rafezadeh, Anne Reifel-Miller, Lourdes Prieto, Isabel Rojo, Jose Alfredo Martin, Maria Rosario Gonzales Garcia, Alicia Torrado, Rafael Ferritto Crespo, Carlos Lamas-Peteira and Maria Martin-Ortega Finger, to Eli Lilly and Company, which was forwarded to the United States Receiving Office for recordation on 08 September 2003 in connection with International Application PCT/US02/16950, filed 30 May 2002; and (2) the original Assignment document executed by Robert J. Ardecky, to Ligand Pharmaceuticals Incorporated, which was forwarded to the United States Receiving Office for recordation on 08 September 2003 in connection with International Application No. PCT/US02/16950, filed 30 May 2002.

Ellen S. Porras

**Ellen S. Porras
Notary Public**

My Commission Expires: 19 December 2008



@PFDesktop\ODMA\MHODMA\iManage\428653;1

1094

1082

RECORDATION FORM COVER SHEET PATENTS ONLY

To the Director of the U.S. Patent and Trademark Office: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies)

- 1) Dawn Alisa Brooks
- 2) Alan M. Warshawsky
- 3) Chahrazad Montrose-Rafezadeh
- 4) Anne Reifol-Miller
- 5) Lourdes Prieto

Additional name(s) of conveying party(ies) attached? ☒ Yes ☐ No

2. Name and address of receiving party(ies)

Name: Eli Lilly and Company

Internal Address: _____

Street Address: Lilly Corporate Center

City: Indianapolis State: Indiana ZIP: 46285

Additional name(s) & address(es) attached? ☐ Yes ☒ No

3. Nature of conveyance:

- ☒ Assignment ☐ Merger
☐ Security Agreement ☐ Change of Name
☐ Other _____

Execution Date: 1) 07/14/03 2) 07/11/03 3) 07/11/03
4) 06/24/03 5) 07/08/03 6) 07/10/03
7) 07/14/03 8) 07/08/03 9) 07/08/03
10) 07/08/03 11) 07/09/03 12) 07/08/03

4. Application number(s) or patent number(s):

If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is: _____

A. Patent Application No.(s)
PCT/US02/16950

B. Patent No.(s)

Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: Steven G. Davis, Esq.

Internal Address: _____

Hamilton, Brook, Smith & Reynolds, P.C.

Street Address: 530 Virginia Road, P.O. Box 9133

City: Concord State: MA ZIP: 01742-9133

6. Total number of applications and patents involved: [1]

7. Total Fee (37 C.F.R. 3.41)..... \$ 40.00

- ☒ Enclosed
☒ Authorized to charge any deficiencies or credit any overpayment to deposit account
☐ Authorized to be charged to deposit account

8. Deposit account number:

08-0380

(Attach duplicate copy of this page if paying by deposit account)

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

Steven G. Davis

Name of Person Signing

[Signature]

Signature

September 8 2003

Date

Total number of pages including cover sheet, attachments, and document: [10]

1095 1083
117

Docket No.: 2947.1007-002

"Recordation Form Cover Sheet - Page 2"

The following information is a continuation of Box 1:

Names of additional inventors:

- 6) Isabel Rojo
- 7) Jose Alfredo Martin
- 8) Maria Rosario Gonzales Garcia
- 9) Alicia Torrado
- 10) Rafael Ferritto Crespo
- 11) Carlos Lamas-Peteira
- 12) Maria Martin-Ortega Finger

Multi-JointASSIGNMENT

WHEREAS, we, Dawn Alisa Brooks, Alan M. Warshawsky, Chahrzad Montrose-Rafezadeh, Anne Reifel-Miller, Lourdes Prieto, Isabel Rojo, Jose Alfredo Martin, Maria Rosario Gonzales Garcia, Alicia Torrado, Rafael Ferritto Crespo, Carlos Lamas-Peteira and Maria Martin-Ortega Finger, together with co-inventor Robert J. Ardecky, have invented a certain improvement in Modulators of Peroxisome Proliferator Activated Receptors described in an International Patent Application filed pursuant to the Patent Cooperation Treaty and which designates the United States, the specification of which:

- ☐ is being executed on even date herewith and is about to be filed in the United States Patent Office;
- ☒ was filed on May 30, 2002 as International Application No. PCT/US02/16950;
- ☐ was patented under U.S. Patent No. [] on [].

WHEREAS, Eli Lilly and Company (hereinafter "ASSIGNEE"), a corporation organized and existing under the laws of the State of Indiana, and having a usual place of business at Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, desires to acquire an interest therein in accordance with agreements duly entered into with us;

NOW, THEREFORE, to all whom it may concern be it known that for and in consideration of said agreements and of other good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, we have sold, assigned and transferred and by these presents do hereby sell, assign and transfer unto said ASSIGNEE, its successors, assigns and legal representatives, our entire right, title and interest in and throughout the United States of America, its territories and all foreign countries, in and to said invention as described in said International Patent Application, together with our entire right, title and interest in and to said International Patent Application and such Letters Patent as may issue thereon; said invention, International Patent Application and Letters Patent to be held and enjoyed by said ASSIGNEE for its own use and behalf and for its successors, assigns and legal representatives, to the full end of the term for which said Letters Patent may be granted as fully and entirely as the same would have been held by us had this assignment and sale not been made; we hereby convey all rights arising under or pursuant to any and all international agreements, treaties or laws relating to the protection of industrial property by filing any such International Patent Application for Letters Patent. We hereby acknowledge that this assignment, being of our entire right, title and interest in and to said invention, carries with it the right in ASSIGNEE to apply for and obtain from competent authorities in all countries of the world any and all Letters Patent by attorneys and agents of ASSIGNEE's selection and the right to procure the grant of all such Letters Patent to ASSIGNEE for its own name as assignee of the entire right, title and interest therein;

AND, we hereby further agree for ourselves and our executors and administrators to execute upon request any other lawful documents and likewise to perform any other lawful acts which may be deemed necessary to secure fully the aforesaid invention to said ASSIGNEE, its successors, assigns and legal representatives, but at its or their expense and charges, including the

1092-1885
HCF

execution of applications for patents in foreign countries, and the execution of substitution, reissue, divisional or continuation applications and preliminary or other statements and the giving of testimony in any interference or other proceeding in which said invention or any application or patent directed thereto may be involved;

AND, we do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of the United States to issue such Letters Patent as shall be granted upon said International Patent Application or applications based thereon to said ASSIGNEE, its successors, assigns, and legal representatives.

IN TESTIMONY WHEREOF, we have hereunto set our hands and affixed our seals the date set forth below.

Inventor Dawn Alisa Brooks Date 7/14/2003
Dawn Alisa Brooks

Address 402 W. New York St., Apt. 307 6916 Elise Court DAB
Indianapolis, IN 46202 Indianapolis, Indiana 46220

Witness Michelle Hall
Address 3152 Chestnut Lane
Indianapolis, IN 46208

Witness Boonheer
Address 7045 Bentgrass Dr.
Indianapolis, IN 46236

1098 1086
~~SD~~

Inventor Alan M. Warshawsky Date 7/11/03
Alan M. Warshawsky

Address 13828 Springmill Ponds Circle
Carmel, IN 46032

Witness Michelle Hall
Address 3152 Chestwell Drive
Indianapolis, IN 46268

Witness Boonheer
Address 7045 Bentgrass Drive
Indianapolis, IN 46236

1099-1087
ST

Inventor Ch. Montrose Date 11 July 03
Chahrzad Montrose-Rafizadeh

Address 12460 Silver Bay Circle
Indianapolis, IN 46236

Witness Michelle Hall
Address 3152 Crestwell Drive
Indianapolis, IN 46268

Witness Southeast
Address 7045 Bentgrass Drive
Indianapolis, IN 46236

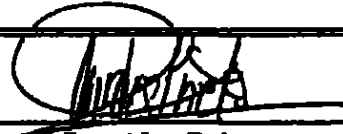
Inventor Anne Reifel-Miller Date 24 June 03
Anne Reifel-Miller

Address 3338 West 46th Street
Indianapolis, IN 46228

Witness Michelle Hall
Address 3152 Crestwell Drive
Indianapolis, IN 46268

Witness Southeast
Address 7045 Bentgrass Drive
Indianapolis, IN 46236

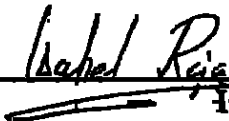
1100 1018
88

Inventor  Date July 8, 2003
Lourdes Prieto

Address C/Leopoldo Alas Clarin
N 2, 1 D, Madrid, Madrid 28035, Spain

Witness JULIAN PRIEGO SOLER
Address AVDA. ZARAUZ 16 4º C
28830 SAN FERNANDO DE HEVARES, MADRID

Witness MARTA CIFUENTES GARCIA
Address PARQUE BATALLON 18 3º D
28024 NARANJO, MADRID

Inventor  Date July 10, 2003
Isabel Rojo

Address Paseo de las Acacias 22 6H
Madrid, Spain

Witness MARIO BARBERIS
Address C/ TALAVERA N 3 4º D 28016 MADRID

Witness SEBILA PEITE SELGAS
Address Avda/ BOLA VICTORIA 68 28008 MADRID

1101 ~~1089~~

-6-

Inventor  Date 14-7-03

Jose Alfredo Martin

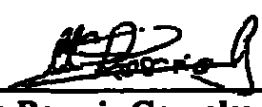
Address C/Juan Duque, 9, 5-B
28005 Madrid, Spain

Witness GEMA SANZ GIL

Address C/ GLORIA FUERTES 27, PORTAL 4, 4º-A
ALCOBENDAS , E-28100 MADRID (ESPAÑA).

Witness MARIO BARBERIS

Address C/ TALAVERA 3, 4D 28016 MADRID

Inventor  Date July 8, 2003

Maria Rosario Gonzales Garcia

Address Pensamiento 51 C
28020 Madrid, Spain

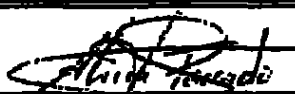
Witness ALEJANDRA MOLINS SEGOVIA

Address REAL CADENAS CADREX 7 4º D
28036 MADRID, SPAIN

Witness MARTA PEREZ SOMALO

Address C/ Juan Splanidia, nº 3 4º C
28007 MADRID-SPAIN-

1102
3/2/90

Inventor  Date July 8th 2003
Alicia Torrado

Address C/Santiago de Compostela, 26, 9ºF
28034 Madrid, Spain

Witness José Miguel Mirones Ortega

Address c/ Palestina, 11, 1º 2da 28020 Corlada (Madrid)

Witness José Manuel Blanco Virgili

Address Doctor Puellos 33 6º 129 28360 Tres Cantos
Madrid SPAIN

Inventor  Date July 8th 2003
Rafael Ferritto Crespo

Address C/Artajona 21, 2A Madrid
28039 Madrid, Spain

Witness CELA LA Fuente BLANCO

Address AVDA. DE ESPAÑA, N° 6, Pte 2. 3º 3º, 28100 SAN SEBASTIAN DE
LOS REYES, MADRID, SPAIN

Witness JESÚS CASTAÑON FERNANDEZ

Address C/ REYES ARQUEVEL, N° 12, 2º A, 28029 MADRID
SPAIN

1103
CS
~~1091~~

-8-

Inventor

Carlos Lamas-Peteira

Date

July 9th 2003

Address C/General Yague 10, 8^oB

28020 Madrid, Spain

Witness

SONIA GUTIÉRREZ SANCHEZ

Address

C/ ALFONSO CAROCCIER, 25, 3^oB

28806 ALCALA DE HENARES, MADRID (SPAIN)

Witness

JOSE A MARTINEZ PEREZ

Address

C/ AVDA DE MADRID, 50, D-19

28700 S.S. DE LOS REYES MADRID (SPAIN)

Inventor

Maria Martin-Ortega Finger

Date

July 8th 2003

Address C/Frigiliana 2, B, 6^oC

28045 Madrid, Spain

Witness

JESUS BLAS BLAS

Address

C/NIEBLA 3, 3^oA. 28760-TRES CANTOS MADRID
SPAIN

Witness

CRISTINA GARCIA PAREDES

Address

C/ DEL PEDREGAL 6^o10

28321 CABANILLAS DE LA SIERRA - MADRID

RECORDATION FORM COVER SHEET PATENTS ONLY

To the Director of the U.S. Patent and Trademark Office: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies) Robert J. Ardecky Additional name(s) of conveying party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No		2. Name and address of receiving party(ies) Name: <u>Ligand Pharmaceuticals Incorporated</u> Internal Address: _____ Street Address: <u>10275 Science Center Drive</u> City: <u>San Diego</u> State: <u>California</u> ZIP: <u>92121</u> Additional name(s) & address(es) attached? ☐ Yes ☒ No	
3. Nature of conveyance: ☒ Assignment ☐ Merger ☐ Security Agreement ☐ Change of Name ☐ Other _____ Execution Date: <u>08/25/03</u>			
4. Application number(s) or patent number(s): If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is: _____ A. Patent Application No.(s) <u>PCT/US02/16950</u> B. Patent No.(s) _____ Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No			
5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed: Name: <u>Steven G. Davis, Esq.</u> Internal Address: _____ <u>Hamilton, Brook, Smith & Reynolds, P.C.</u> Street Address: <u>530 Virginia Road, P.O. Box 9133</u> City: <u>Concord</u> State: <u>MA</u> ZIP: <u>01742-9133</u>		6. Total number of applications and patents involved: <u>[1]</u> 7. Total Fee (37 C.F.R. 3.41)..... \$ <u>40.00</u> ☒ Enclosed ☒ Authorized to charge any deficiencies or credit any overpayment to deposit account ☐ Authorized to be charged to deposit account 8. Deposit account number: <u>08-0380</u> (Attach duplicate copy of this page if paying by deposit account)	
DO NOT USE THIS SPACE			
9. Statement and signature. To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document. <u>Steven G. Davis</u> <u>[Signature]</u> <u>September 22, 2003</u> Name of Person Signing Signature Date Total number of pages including cover sheet, attachments, and document: <u>[3]</u>			

1105
1873Multi-JointASSIGNMENT

WHEREAS, I, Robert J. Ardecky, together with co-inventors Dawn Alisa Brooks, Alan M. Warshawsky, Chahrzad Montrose-Rafezadeh, Anne Relfel-Miller, Lourdes Prieto, Isabel Rojo, Jose Alfredo Martin, Maria Rosario Gonzales Garcia, Alicia Torrado, Rafael Ferritto Crespo, Carlos Lamas-Peteira and Maria Martin-Ortega Finger, have invented a certain improvement in Modulators of Peroxisome Proliferator Activated Receptors described in an International Patent Application filed pursuant to the Patent Cooperation Treaty and which designates the United States, the specification of which:

- ☐ is being executed on even date herewith and is about to be filed in the United States Patent Office;
- ☒ was filed on May 30, 2002 as Application No. PCT/US02/16950;
- ☐ was patented under U.S. Patent No. [] on [].

WHEREAS, Ligand Pharmaceuticals Incorporated, (hereinafter "ASSIGNEE"), a corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware, and having a usual place of business at 10275 Science Center Drive, San Diego, California 92121, desires to acquire an interest therein in accordance with agreements duly entered into with us;

NOW, THEREFORE, to all whom it may concern be it known that for and in consideration of said agreements and of other good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, I have sold, assigned and transferred and by these presents do hereby sell, assign and transfer unto said ASSIGNEE, its successors, assigns and legal representatives, my entire right, title and interest in and throughout the United States of America, its territories and all foreign countries, in and to said invention as described in said International Patent Application, together with my entire right, title and interest in and to said International Patent Application and such Letters Patent as may issue thereon; said invention, International Patent Application and Letters Patent to be held and enjoyed by said ASSIGNEE for its own use and behalf and for its successors, assigns and legal representatives, to the full end of the term for which said Letters Patent may be granted as fully and entirely as the same would have been held by me had this assignment and sale not been made; I hereby convey all rights arising under or pursuant to any and all international agreements, treaties or laws relating to the protection of industrial property by filing any such International Patent Application for Letters Patent. I hereby acknowledge that this assignment, being of my entire right, title and interest in and to said invention, carries with it the right in ASSIGNEE to apply for and obtain from competent authorities in all countries of the world any and all Letters Patent by attorneys and agents of ASSIGNEE's selection and the right to procure the grant of all such Letters Patent to ASSIGNEE for its own name as assignee of the entire right, title and interest therein;

AND, I hereby further agree for myself and my executors and administrators to execute upon request any other lawful documents and likewise to perform any other lawful acts which may be deemed necessary to secure fully the aforesaid invention to said ASSIGNEE, its successors, assigns and legal representatives, but at its or their expense and charges, including the

1106
~~Stg~~

-2-

execution of applications for patents in foreign countries, and the execution of substitution, reissue, divisional or continuation applications and preliminary or other statements and the giving of testimony in any interference or other proceeding in which said invention or any application or patent directed thereto may be involved;

AND, I do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of the United States to issue such Letters Patent as shall be granted upon said International Patent Application or applications based thereon to said ASSIGNEE, its successors, assigns, and legal representatives.

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed my seal the date set forth below.

Inventor's Signature: _____

Robert J. Ardecky

Robert J. Ardecky

State/Commonwealth _____

of _____

California

County of _____

San Diego

Then personally appeared before me the above-named Robert J. Ardecky and acknowledged that he executed the foregoing instrument as his free act and deed this 25th day of

August, 2003.

(SEAL)

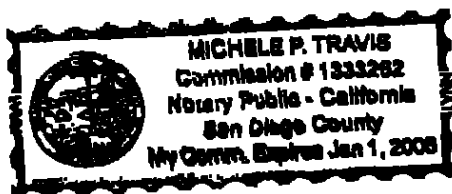
Michele P. Travis

Notary Public

Michele P. Travis

(print name)

My Commission expires 01/01/06



1107
~~885~~

Traducción Oficial No. 04-056

Efectuada el día 13 de febrero de 2004, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de María del Pilar Iglesias, Traductora e Intérprete Oficial por Resolución No. 819 del 15 de abril de 1971 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia.

Traducción oficial de las autenticaciones notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder General otorgado por Ligand Pharmaceuticals, Inc a OlarteRaisbeck & Frieri Ltda., documento este que fue firmado en San Diego, California, Estados Unidos de América por Warner R. Broadus, Asesor General, Vicepresidente y Secretario de la mencionada Compañía, documento este que viene en español y se explica por si solo.

La firma y cargo del señor arriba citado fueron debidamente atestiguados por el Notario Público Michele P. Travis, Notario Público de California, cuyo cargo vence el 1 de enero de 2006, según consta en su correspondiente sello notarial.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

El presente documento público

M. P. Iglesias
~~885~~
TRADUCTORA E
INTÉRPRETE OFICIAL
Resolución No. 819 del 15 de abril de 1971

1108
1986

2. Fue firmado por Michele P. Travis
3. Que actuó en su calidad de Notario Público del Estado de California.
4. Lleva el sello de Michele P. Travis, Notario Público del Estado de California.

Se certificó

5. En Sacramento, California
6. El 4 de febrero de 2004
7. Por parte del Secretario Interino del Estado de California.
8. Bajo el Número 181938
9. Aparece Gran Sello del Estado de California
10. Firmado por Kevin Shelley, Secretario de Estado

Es traducción fiel y completa efectuada por:

María del Pilar Iglesias
María del Pilar Iglesias
C.C. 41.339.183 de Bogotá

María del Pilar Iglesias
María del Pilar Iglesias
C. C. 41.339.183 de Bogotá
Interprete Oficial según Resolución No. 819
15 de Abril de 1971 del Ministerio de Justicia

~~1087~~ 109

COLOMBIA

GENERAL POWER OF ATTORNEY

(1) Ligand Pharmaceuticals, Inc.

domiciled in (2) State of California USA

heraby appoint

OlarteRaisbeck & Frieri Ltda.
(the firm), World Trade Center--Torre C,
Calle 100 No. 8A-55, Piso, 10,
Bogotá, Colombia as our representatives with
special ample and sufficient power to obtain from
the offices and Colombian authorities,
administrative, judicial and police, in first or in
second instance, Patents of Invention,
registration of Trade or Service Marks, Industrial
Designs, of Commercial Names and Ensigns, as
well as assignments, extensions, renewals,
changes of names and addresses, registration of
licences of exploitation and licences of use
referring to said actions who are empowered to
take before said authorities all of the necessary
steps for the purposes indicated, to file
applications, to formulate descriptions,
corrections, protests, declarations, appeals and
claims, apply for precautionary measures, to
accept on our behalf and representation the
assignment of rights on Invention and titles of
invention that may be done to us by any person,
to pay all taxes, quotes and payments
prescribed by law, to receive all the documents
and proceeds giving the respective acquittance
or receipt, to fulfill any other requisites to delete
and take in fact any other measures that may be
deemed conducive to the safeguard of our
interests, and in case oppositions are presented
to intervene as plaintiff or defendant, with all
necessary legal faculties. This power includes
the faculties to receive, delete, compromise,
transact, substitute it in all or in part, to revoke
substitutions, to receive notifications and to
appoint judicial or extra-judicial attorneys.

Given and signed in (4)

Warner R. Broadbuss, General Counsel, Vice President & Secretary

Corporate Seal to be Affixed

1110
6/10/98

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. **Country: United States of America**
This public document
2. ***has been signed by Michele P. Travis***
3. ***acting in the capacity of Notary Public, State of California***
4. ***bears the seal/stamp of Michele P. Travis, Notary Public, State of California***

CERTIFIED

5. ***At Sacramento, California***
6. ***the 4th day of February 2004***
7. ***by Deputy Secretary of State, State of California***
8. ***No. 181938***
9. ***Seal/Stamp:***

10. ***Signature***



Kevin Shelley
KEVIN SHELLEY
Secretary of State



BY *[Signature]*

DECLARACION NOTARIAL
(Individual)

A los días del mes de de
comparecí personalmente ante mí, Notario
Público.....

A quien(es) doy fe de conocer y me consta que
es(son) la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s)
del documento que precede, declarando ante mí
que otorga(n) el mismo para los fines y
propósitos que en él se expresan.

El Notario Público

(Sociedades)

El infrascripto Notario certifica: que la firma que
antecede y dice

.....
es auténtica; que el signatario desempeña el
cargo de

.....
de
que tiene facultad para otorgar este poder; y que
dicha compañía está domiciliada
en.....

y actualmente existe y está organizada de
acuerdo a las leyes de

.....
Todos los hechos anteriores le constan por
haber examinado los documentos respectivos y
de todo ello da fe..

Dado y firmado en.....

El Notario Público

(Con Legalización Consular)

NOTARIAL CERTIFICATE
(Individual)

On this.....day of.....of.....
personally appeared before me, a Notary Public,

.....
to me known, and known to me be the person(s)
described in and who executed the foregoing
document, and he(they) duly acknowledged to
me that he(they) executed same for the uses
and purposes therein expressed.

Notary Public

(Corporations)

The undersigned Notary Public certifies: that

The preceding signature reading

Warner R. Broadbuss
is authentic; that the signor at present fills the

post of
General Counsel, Vice President & Secretary
of Ligand Pharmaceuticals, Inc.

and that he is empowered to grant this power;

and that said company is domiciled in.....
San Diego, California, U.S.A.

and actually exists and is organized in
accordance with the laws of Delaware

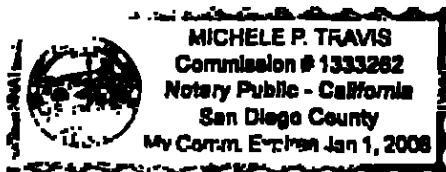
.....
all the foregoing facts are known to the Notary
due to his having examined the respective
documents to which he, the Notary, attests.

Given and signed
in San Diego, California, U.S.A.
on the 16th day of January, 2004

Michele P. Travis
Michele P. Travis

Notary Public

(With Consular Legalization)

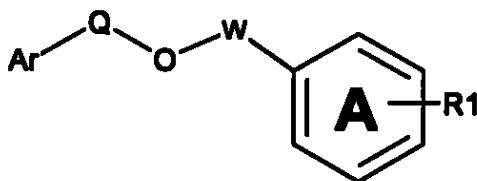


1112
1108

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:

5



o las sales, hidratos, estereoisómeros y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Ar es un grupo aromático sustituido o no sustituido;
10 Q es a enlace covalente, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

W es un grupo alquileo sustituido o no sustituido de dos a diez átomos de longitud o un grupo heteroalquileo sustituido o no sustituido, donde el
15 grupo heteroalquileo es un grupo alquileo de dos a diez átomos de longitud en el que uno o más grupos metileno han sido reemplazados por un grupo funcional seleccionado entre $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{NR}_7-$, $-\text{NR}_7\text{CO}-$, $-\text{C}(=\text{NOH})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ o $-\text{CH}(\text{NR}_7\text{R}_8)-$;

20 el Anillo de fenilo A está sustituido opcionalmente con hasta cuatro sustituyentes además de R_1 ;

R_1 es $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}(\text{OR}_2)-(\text{CH}_2)_m\text{E}$, $-(\text{CH})=\text{C}(\text{OR}_2)-(\text{CH}_2)_m\text{E}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}(\text{Y})-(\text{CH}_2)_m\text{E}$ o $-(\text{CH})=\text{C}(\text{Y})-(\text{CH}_2)_m\text{E}$; donde E es COOR_3 , alquil(C_1-C_3)nitrilo, carboxamida, sulfonamida,
25 acilsulfonamida o tetrazol y donde sulfonamida, acilsulfonamida y tetrazol están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 y arilalquilo C_0-C_4 ;

30 R_2 es $-\text{H}$, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, haloalquilo, un grupo aralquilo, un grupo

113
61201

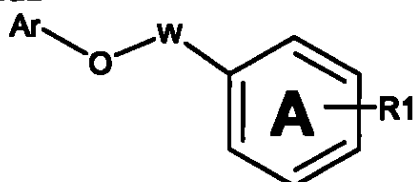
aralquilo sustituido, un grupo aromático, un grupo aromático sustituido, $-\text{COR}_4$, $-\text{COOR}_4$, $-\text{CONR}_5\text{R}_6$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}_4$ o $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_5\text{R}_6$;

5 Y es $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o un grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$ que está unido a un átomo de carbono en el Anillo de Fenilo A que está en orto respecto a R_1 ;

R_3-R_6 son independientemente $-\text{H}$, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo aromático o un grupo aromático sustituido; y

10 n y m son independientemente 0, 1 o 2.

2. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural



15 o las sales, hidratos, estereoisómeros y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Ar es un grupo aromático sustituido o no sustituido;

20 W es un grupo conector alquileo sustituido o no sustituido o un grupo conector heteroalquileo sustituido o no sustituido de dos a diez átomos de longitud;

el Anillo de fenilo A está sustituido opcionalmente con hasta cuatro sustituyentes además de R_1 ;

25 R_1 es $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}(\text{OR}_2)-(\text{CH}_2)_m\text{COOR}_3$, $-(\text{CH})=\text{C}(\text{OR}_2)-(\text{CH}_2)_m\text{COOR}_3$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}(\text{Y})-(\text{CH}_2)_m\text{COOR}_3$ o $-(\text{CH})=\text{C}(\text{Y})-(\text{CH}_2)_m\text{COOR}_3$;

R_2 es $-\text{H}$, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido, $-\text{COR}_4$, $-\text{COOR}_4$, $-\text{CONR}_5\text{R}_6$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}_4$ o $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_5\text{R}_6$;

30 Y es $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o un grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$ que está unido a un átomo de carbono en el Anillo de Fenilo A que está en orto respecto a R_1 ;

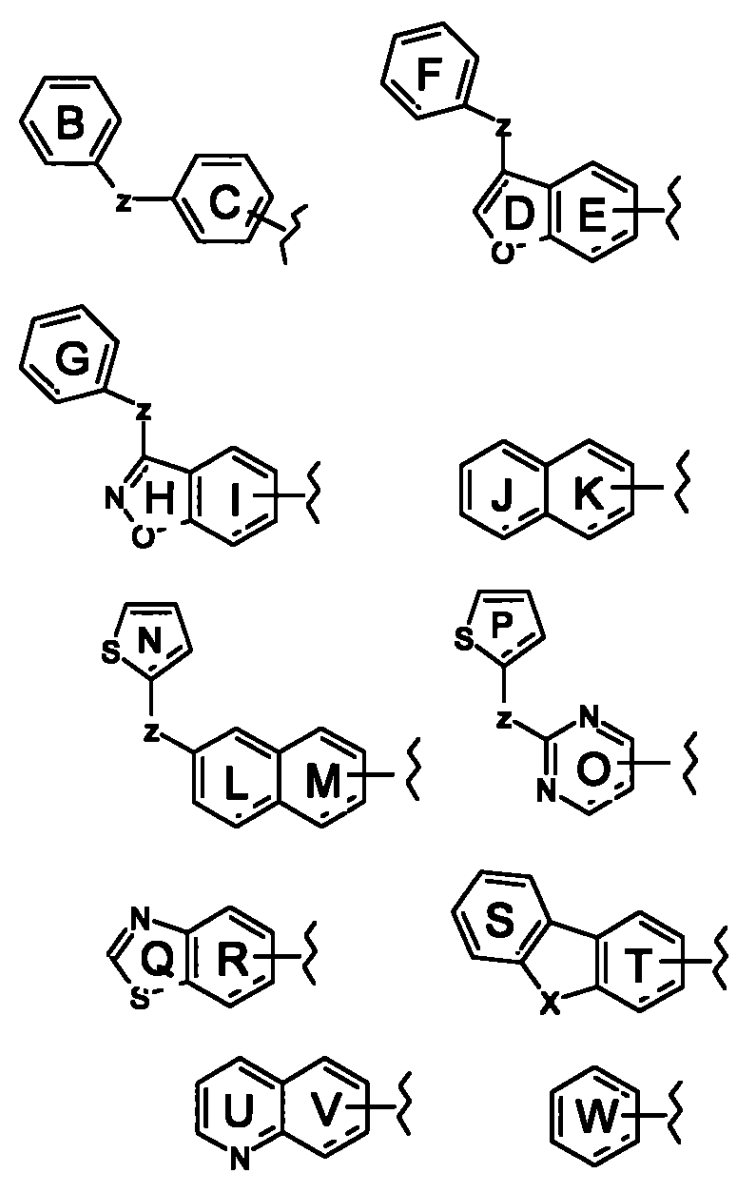
1114
~~1102~~

R₃-R₆ son independientemente -H, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo aromático o un grupo aromático sustituido; y n y m son independientemente 0, 1 o 2.

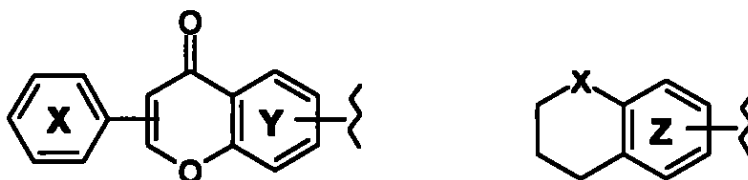
5

3. El compuesto de la Reivindicación 1 o 2, donde Ar está representado por una fórmula estructural seleccionada entre:

10



1115
6103



donde:

los Anillos B-Z están independientemente sustituidos o no sustituidos;

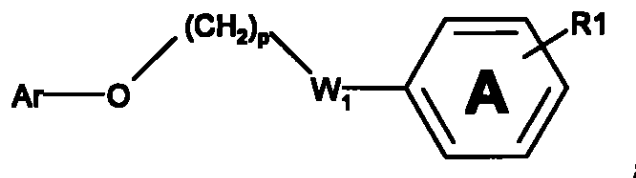
5 X es -O-, -S-, -CH₂- o -C(O)-;

Z es un enlace covalente, -O-, (-CH₂)_q-,
-CH(CH₃)(CH₂)_q-, -C(CH₃)₂(CH₂)_q-, -(CH₂)_qCH(CH₃)-,
-(CH₂)_qC(CH₃)₂-, -O(CH₂)_q-, -(CH₂)_qO-, -(CH₂)_qNH-,
-(CH₂)_qNH-, -(CH₂)_qCHR₂₀-, -CHR₂₀(CH₂)_q-, -(CH₂)_qCR₂₀R₂₀-,
10 -(CH₂)_qCR₂₀R₂₀-, -(CH₂)_qNR₂₀-, -NR₂₀(CH₂)_q-, -(CH₂)_qC(=NOH)-,
-C(=NOH)(CH₂)_q-, -CH(OH)(CH₂)_q-, -(CH₂)_q-CH(OH)-,
-CO-(CH₂)_q-, -(CH₂)_q-CO-, -COO-(CH₂)_q-, -OCO-(CH₂)_q-,
-(CH₂)_q-OCO-, -(CH₂)_q-COO-, -(CH₂)_qCO-NH-,
-(CH₂)_qNH-CO-, -(CH₂)_qCONR₂₀-, -CONR₂₀(CH₂)_q-, -(CH₂)_qNR₂₀CO- o
15 -NR₂₀CO(CH₂)_q-;

q es 0, 1, 2 o 3; y

cada R₂₀ es independientemente un grupo alquilo C1-C5 o un grupo alquilo C1-C5 halogenado.

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



25 donde:

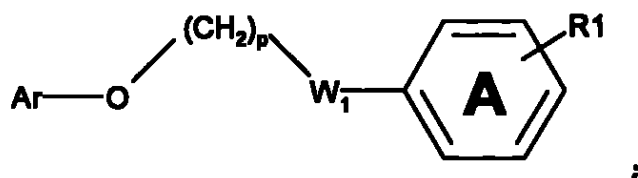
p es un entero de uno a nueve

W₁ es -O-, -C(O)-, -OCH₂-, -CH₂-, -NR₈-, -NR₈CO-,
-NR₈CH-, -C(=NOH)- o -CH(NR₇R₈)-; y

~~1116~~ 1116

R_7 y R_8 son independientemente -H, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo aromático o un grupo aromático sustituido.

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



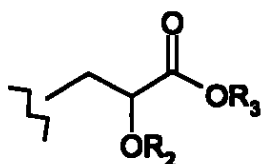
donde:

p es un entero de uno a cuatro;

W_1 es -O-, -C(O)-, -OCH₂-, -CH₂-, -NR₈-, -NR₈CO-, -NR₈CH-, -C(=NOH)- o -CH(NR₇R₈)-; y

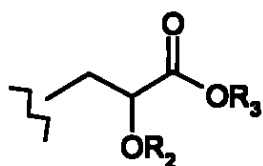
R_7 y R_8 son independientemente -H, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo aromático o un grupo aromático sustituido.

6. El compuesto de la Reivindicación 5, donde R_1 está en *para* respecto a W_1 y está representado por la siguiente fórmula estructural:

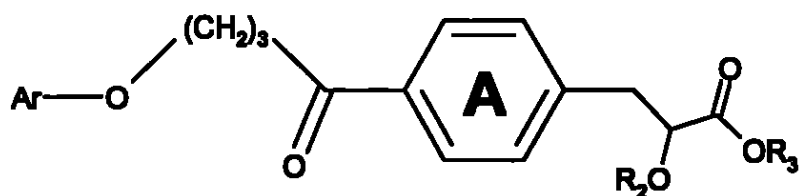
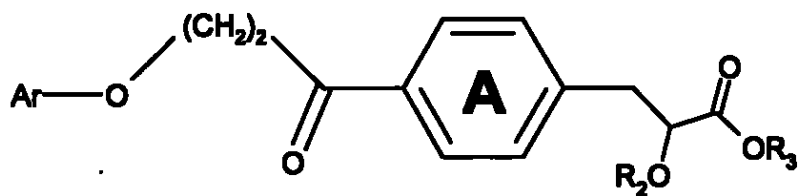
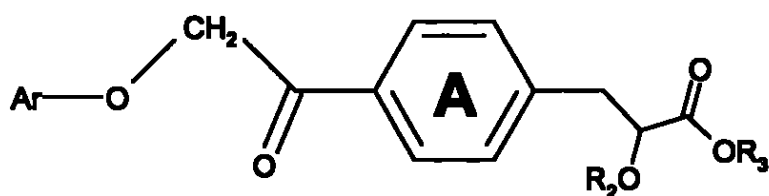
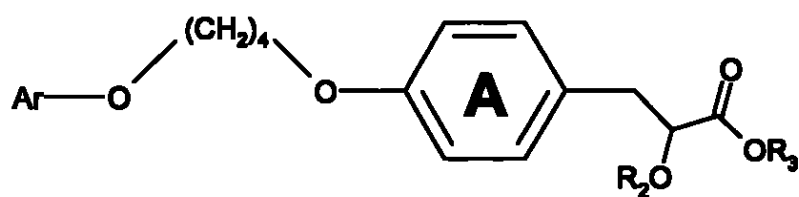
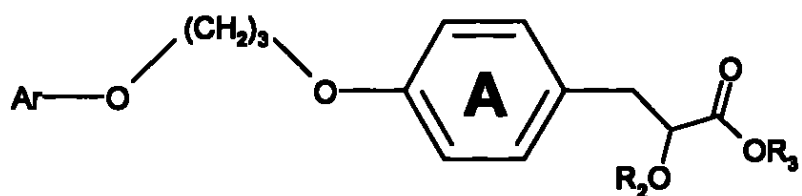


7. El compuesto de la Reivindicación 5, donde R_1 está en *meta* respecto a W_1 y está representado por la siguiente fórmula estructural:

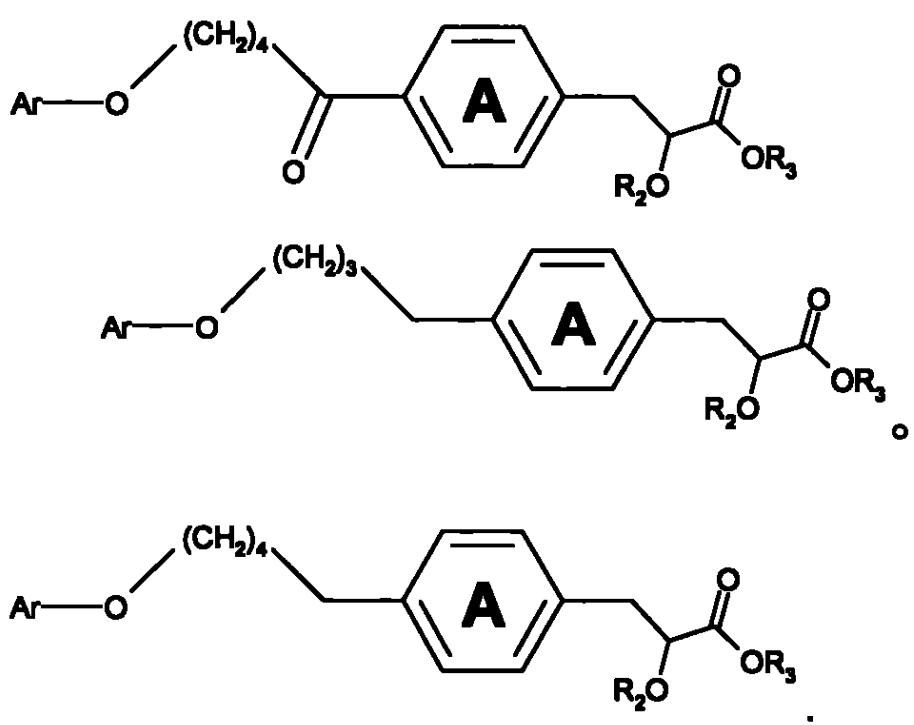
~~6117~~
1105



5 8. El compuesto de la Reivindicación 6, donde el compuesto está representado por una fórmula estructural seleccionada entre:

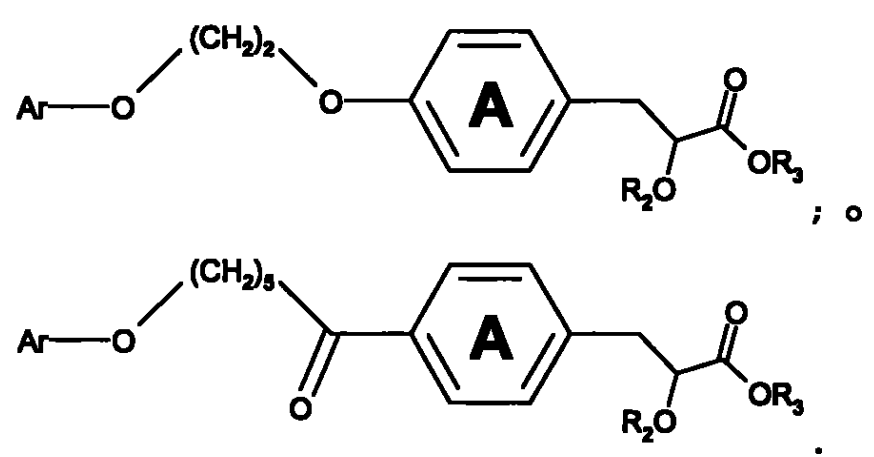


10



5

9. El compuesto de la Reivindicación 4, donde el compuesto está representado por una fórmula estructural seleccionada entre:

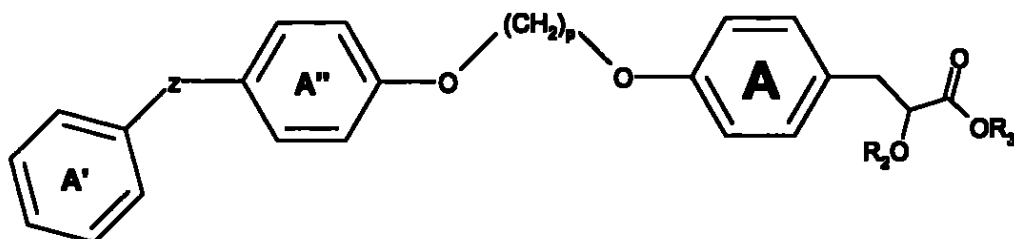


10

1119
4107

10. El compuesto de la Reivindicación 8 donde R_2 es un grupo alquilo C1-C6, fenilo, bencilo o benzoílo; y R_3 es -H o un grupo alquilo C1-C6.

5 11. El compuesto de la Reivindicación 10, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



10

;

donde:

los Anillos de Fenilo A' y A'' sustituidos independientemente o no sustituidos y Z es -O- o -CO- y p es 3 o 4.

15

12. El compuesto de la Reivindicación 11, donde Los Anillos de Fenilo A' y A'' están sustituidos independientemente con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, $-R_9$, $-OR_9$, $-COR_9$, $-COOR_9$, $-CN$, un grupo heterocíclico no aromático, un grupo alilo, $-(CH_2)_aCH(OR_{30})(CH_2)_bCOOR_{31}$, o $-NR_9C(O)R_9$, R_9 es -H, un grupo alquilo C1-C10, un grupo alquilo halogenado C1-C10, un grupo cicloalquilo o un grupo aromático, R_{30} es un grupo alquilo C1-C6 o un grupo alquilo C1-C6 halogenado, R_{31} es -H, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo alquilo C1-C6 halogenado, y a y b son independientemente 0, 1 o 2.

20

25

13. El compuesto de la Reivindicación 12, donde los Anillos de Fenilo A' y A'' están sustituidos independientemente con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificado C1-

30

1120
1308

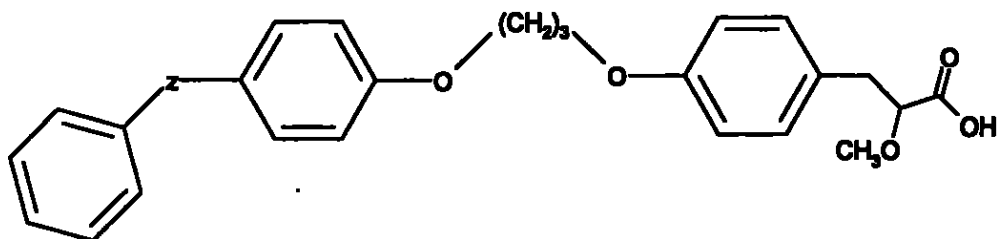
C8, cicloalquilo C3-C8, alcanoílo C1-C8 de cadena lineal o ramificado, alcoxi de cadena lineal o ramificado C1-C8, -Br, -F, N-morfolino, -CN, -COOH, -OH, -CF₃ o -OCF₃.

5 14. El compuesto de la Reivindicación 13, donde el Anillo de Fenilo A está sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, -OR₁₀, -R₁₀, un grupo aromático, un grupo aromático sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, aralquenilo, aralquenilo sustituido, alilo o alilo sustituido y R₁₀ es un grupo alquilo C1-C10 o un grupo alquilo C1-C10 halogenado.

15 15. El compuesto de la Reivindicación 14, donde el Anillo de Fenilo A está sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -F, -Cl, -OCH₃, -OCF₃, -CH₃, etilo, n-propilo, iso-propilo, alilo, 2-feniletlenilo, 2-feniletilo, fenilo, -o-bifenilo, -m-bifenilo, -p-bifenilo, -o-C₆H₄OCH₃, -m-C₆H₄OCH₃, -p-C₆H₄OCH₃, -o-C₆H₄F, -m-C₆H₄F o -p-C₆H₄F.

20 16. El compuesto de la Reivindicación 11, donde R₂ es metilo y R₃ es hidrógeno.

25 17. Un compuesto representado mediante la siguiente fórmula estructural:



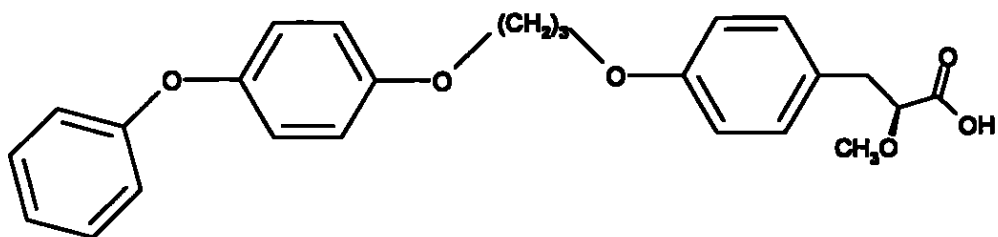
30 o las sales, hidratos, estereoisómeros, y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, donde Z es -O- o

1121

-CO-.

18. Un compuesto representado mediante la siguiente fórmula estructural

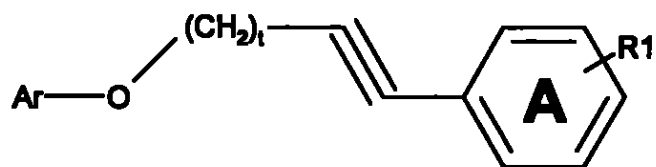
5



o las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

10

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

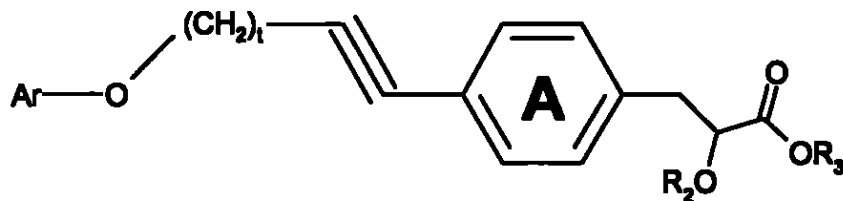


15

donde t es un entero de 1 a aproximadamente 5.

20. El compuesto de la Reivindicación 19 donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:

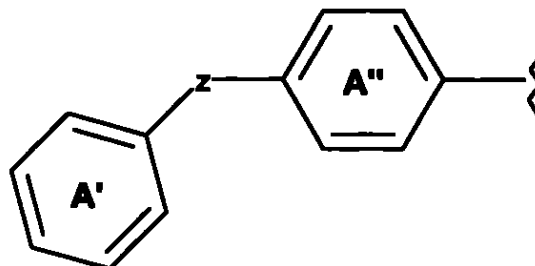
20



1122
10

21. El compuesto de la Reivindicación 20, donde R_2 es un grupo alquilo C1-C6, fenilo, bencilo o benzoílo; y R_3 es -H o un grupo alquilo C1-C6.

5 22. El compuesto de la Reivindicación 21, donde Ar está representado por la siguiente fórmula estructural:



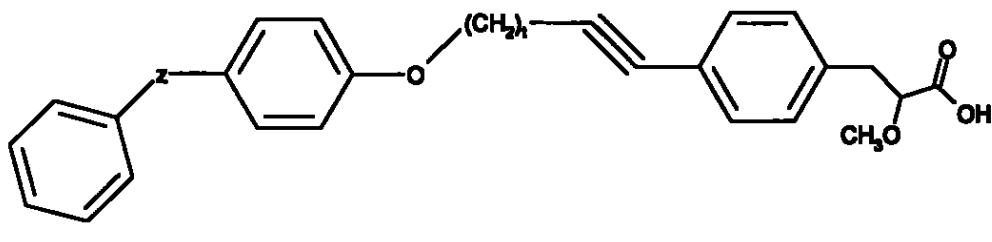
10 donde los Anillos de Fenilo A' y A'' están independientemente sustituidos o no sustituidos y Z es -O- o -CO-.

15 23. El compuesto de la Reivindicación 22, donde los Anillos de Fenilo A' y A'' están sustituidos independientemente con uno o más grupos seleccionados entre $-R_9$, $-OR_9$, $-COR_9$, $-COOR_9$, $-CN$, un grupo heterocíclico no aromático, un grupo alilo, $-(CH_2)_aCH(OR_{30})(CH_2)_bCOOR_{31}$, o $-NR_9C(O)R_9$, R_9 es -H, un grupo alquilo C1-C10, un grupo alquilo C1-C10 halogenado, un grupo cicloalquilo o un grupo aromático, R_{30} es un grupo alquilo C1-C6 o un grupo alquilo C1-C6 halogenado, R_{31} es -H, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo alquilo C1-C6 halogenado, y a y b son independientemente 0, 1 o 2.

25 24. El compuesto de la Reivindicación 23, donde R_2 es metilo y R_3 es -H.

25. Un compuesto representado mediante la siguiente fórmula estructural:

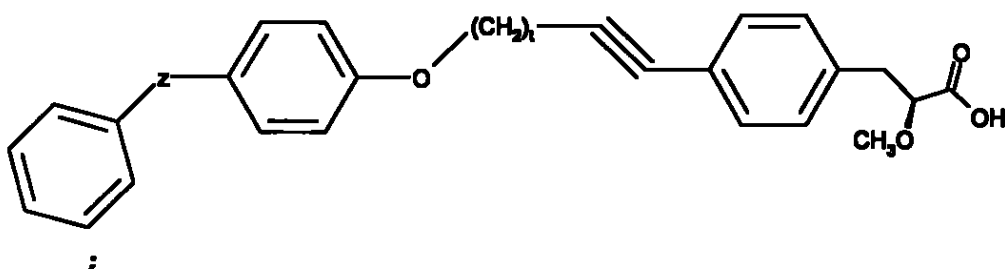
28113
1111



o las sales, hidratos, estereoisómeros y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, donde Z es -O-, -CO-, -C(=NOH) o un enlace y t es 1, 2 o 3.

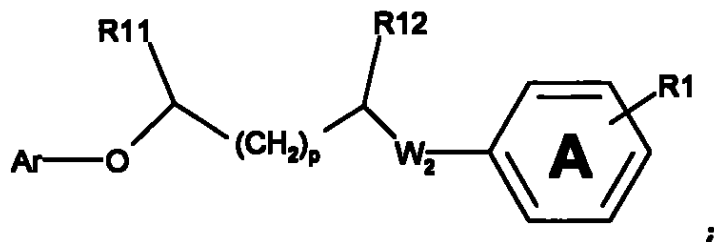
5

26. Un compuesto representado mediante la siguiente fórmula estructural:



o las sales hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, donde Z es -O-, -CO- o un enlace y t es 1, 2 o 3.

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



donde:

p es cero, uno o dos;

~~1124~~
1124

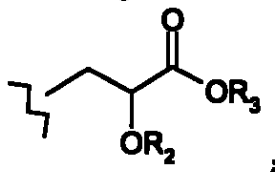
W_2 es $-O-$, $-C(O)-$, $-OCH_2-$, $-CH_2-$, $-NR_8-$, $-NR_8CO-$, $-NR_8CH-$, $-C(=NOH)-$ o $-CH(NR_7R_8)-$;

5 R_7 y R_8 son independientemente $-H$, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo aromático o un grupo aromático sustituido; y

R_{11} y R_{12} son independientemente un grupo alquilo C1-C6, o, tomados juntos son un grupo etileno, propileno o butileno sustituido o no sustituido.

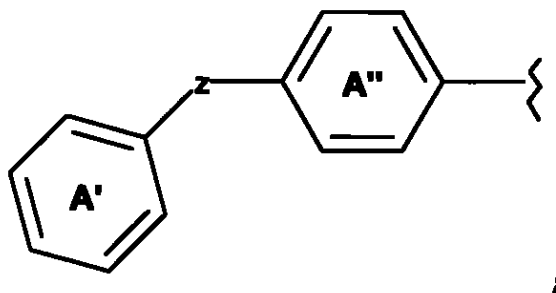
10 28. El compuesto de la Reivindicación 27, donde W_2 es $-O-$.

15 29. El compuesto de la Reivindicación 28, donde R_1 está en para respecto al átomo de carbono unido a W_2 y está representado por la siguiente fórmula estructural:



donde R_2 es un grupo alquilo C1-C6, fenilo, bencilo o benzoilo; y R_3 es $-H$ o un grupo alquilo C3-C6.

20 30. El compuesto de la Reivindicación 29, donde Ar está representado por la siguiente fórmula estructural:



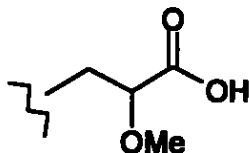
donde los Anillos de Fenilo A' y A'' independientemente sustituidos o no sustituidos y Z es $-O-$ o $-CO-$.

25

~~1113~~
1125

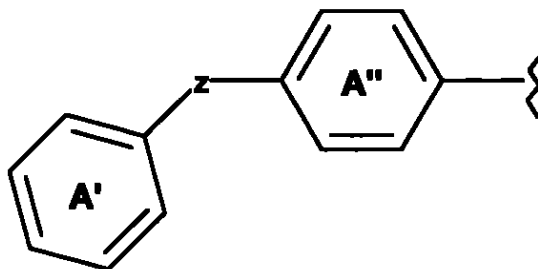
31. El compuesto de la Reivindicación 30, donde los Anillos de Fenilo A' y A'' son sustituidos independientemente con uno o más grupos seleccionados entre -R₉, -OR₉, -COR₉, -COOR₉, -CN, un grupo heterocíclico no aromático, un grupo alilo, -(CH₂)_aCH(OR₃₀)(CH₂)_bCOOR₃₁, o -NR₉C(O)R₉, y donde R₉ es -H, un grupo alquilo C1-C10, o un grupo alquilo C1-C10 halogenado, un grupo cicloalquilo o un grupo aromático, R₃₀ es un grupo alquilo C1-C6 o un grupo alquilo C1-C6 halogenado, R₃₁ es -H, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo alquilo C1-C6 halogenado, y a y b son independientemente 0, 1 o 2.

32. El compuesto de la Reivindicación 31, donde R₁ está representado por la siguiente fórmula estructural:



33. El compuesto de la Reivindicación 27, donde: 1) p es uno y R₁₁ y R₁₂, tomados juntos, son etileno o propileno; 2) p es cero y R₁₁ y R₁₂, tomados juntos, son propileno o butileno; o 3) p es cero, uno o dos y R₁₁ y R₁₂ son independientemente metilo, etilo o propilo.

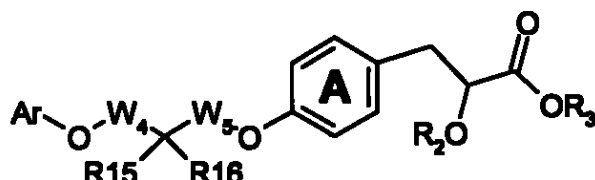
34. El compuesto de la Reivindicación 33, donde Ar está representado por la siguiente fórmula estructural:



~~1112~~
1126

los Anillos de Fenilo A, A' y A'' no están sustituidos y Z es -O-, -C(O)- o un enlace.

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

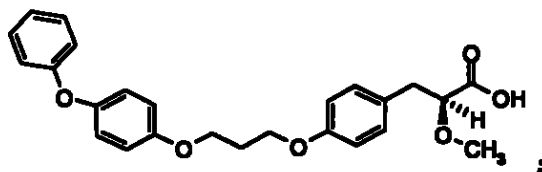


donde:

W₄ y W₅ son independientemente metileno o etileno;
R₂ es un grupo alquilo C1-C6, fenilo, bencilo o benzoil;
R₃ es -H o un grupo alquilo C1-C3.
R₁₅ es H y R₁₆ es un grupo alquilo C1-C6, o R₁₅ y R₁₆, tomados juntos, son =O o =CH₂.

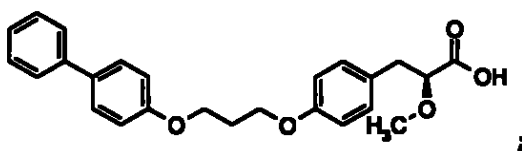
36. El compuesto de la Reivindicación 35, donde R₁₅ es H y R₁₆ es metilo, etilo o propilo, o R₁₅ y R₁₆, tomados juntos, son =O o =CH₂.

37. Un compuesto seleccionado del grupo formado por Acido (S)-2-metoxi-3-(4-[3-(4-fenoxi-fenoxi)-propoxi]-fenil)-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

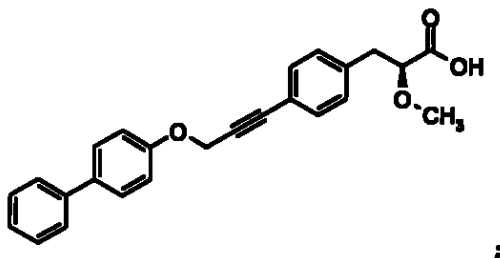


Acido (S)-3-(4-[3-(bifenil-4-iloxi)-propoxi]-fenil)-2-metoxi-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

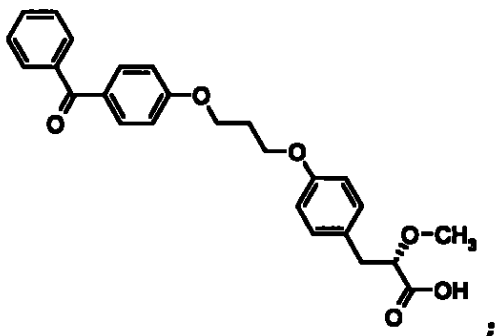
~~2015~~
1128



5 Acido (S)-3-{4-[3-(bifenil-4-iloxi)-prop-1-inil]-fenil}-2-metoxi-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

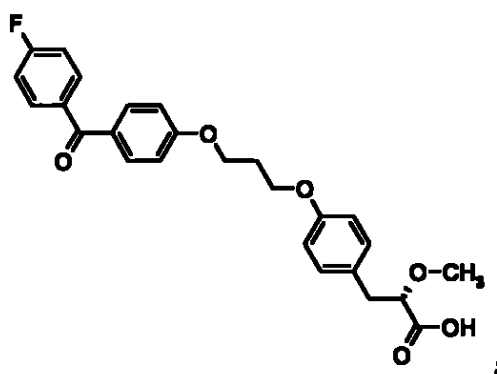


10 Acido (S)-3-{4-[3-(4-benzoil-fenoxi)-propoxi]-fenil}-2-metoxi-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

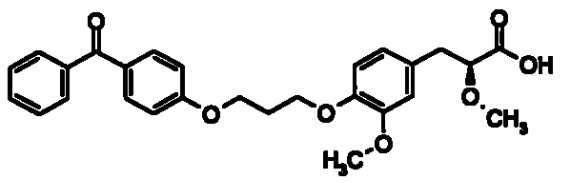


15 Acido (S)-3-(4-(3-[4-(4-fluoro-benzoil)-fenoxi]-propoxi)-fenil)-2-metoxi-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

~~1118~~
1128

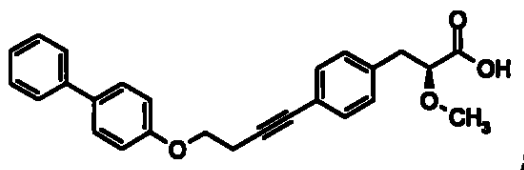


Acido (S)-3-{4-[3-(4-benzoil-fenoxi)-propoxi]-3-metoxi-fenil}-2-metoxi-propiónico, que está representado por la siguiente fórmula estructural:



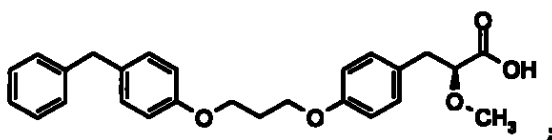
5

Acido (S)-3-{4-[4-(bifenil-4-iloxi)-but-1-inil]-fenil}-2-metoxi-propiónico, que está representado por la siguiente fórmula estructural:



10

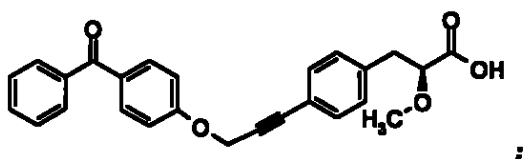
Acido (S)-3-{4-[3-(4-bencil-fenoxi)-propoxi]-fenil}-2-metoxi-propiónico, que está representado por la siguiente fórmula estructural:



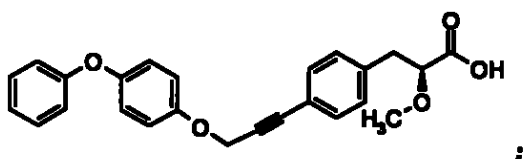
15

Acido (S)-3-{4-[3-(4-benzoil-fenoxi)-prop-1-inil]-fenil}-2-metoxi-propiónico, que está representado por la siguiente fórmula estructural:

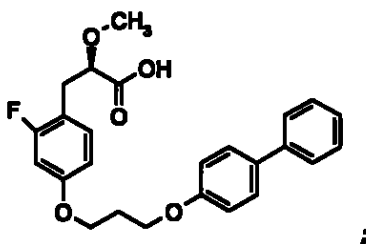
~~1417~~ 1129



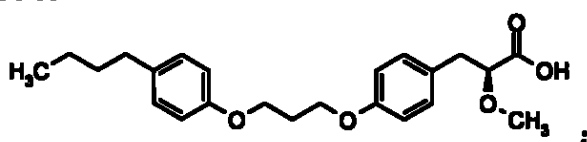
5 Acido (S)-2-metoxi-3-{4-[3-(4-fenoxi-fenoxi)-prop-1-inil]-fenil}-propiónico, que está representado por la siguiente fórmula estructural:



10 Acido (S)-3-{4-[3-(bifenil-4-iloxi)-propoxi]-2-fluorofenil}-2-metoxi-propiónico, que está representado por la siguiente fórmula estructural:

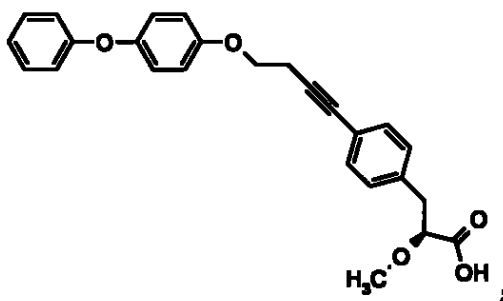


15 Acido (S)-3-{4-[3-(4-Butil-fenoxi)-propoxi]-fenil}-2-metoxi-propiónico, que está representado por la siguiente fórmula estructural:

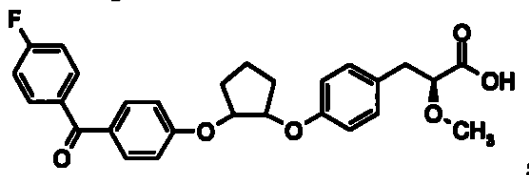


20 Acido (S)-2-metoxi-3-{4-[4-(4-fenoxi-fenoxi)-but-1-inil]-fenil}-propiónico, que está representado por la siguiente fórmula estructural:

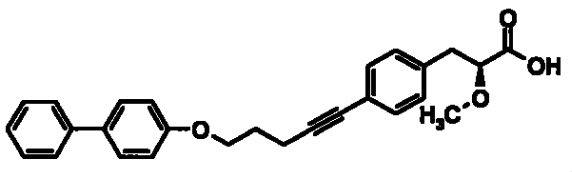
Handwritten signature and date 11/30



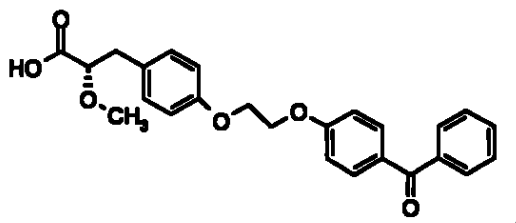
5 Acido (2S)-3-(4-(2-[4-(4-fluoro-benzoil)-fenoxi]-ciclopentiloxi)-fenil)-2-metoxi-propiónico, que está representado por la siguiente fórmula estructural:



10 Acido (S)-3-(4-[5-(bifenil-4-iloxi)-pent-1-inil]-fenil)-2-metoxi-propiónico, que está representado por la siguiente fórmula estructural:

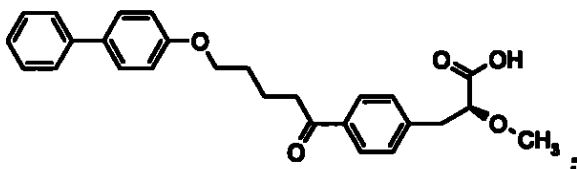


15 Acido (S)-3-(4-[2-(4-benzoil-fenoxi)-etoxi]-fenil)-2-metoxi-propiónico, que está representado por la siguiente fórmula estructural:



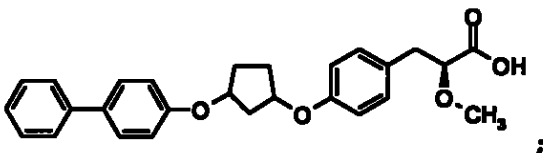
~~1129~~
1131

Acido (S)-3-{4-[5-(bifenil-4-iloxi)-pentanoil]-fenil}-2-metoxi-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



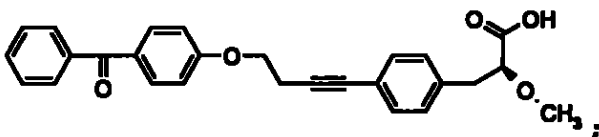
5

Acido (S)-3-{4-[3-(bifenil-4-iloxi)-ciclopentiloxi]-fenil}-2-metoxi-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



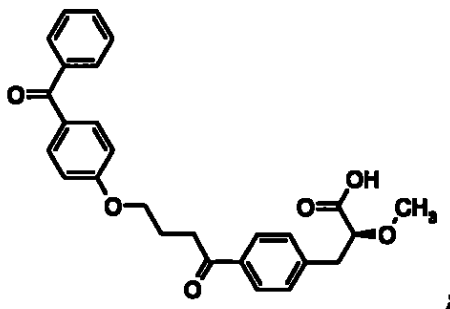
10

Acido (S)-3-{4-[4-(4-benzoil-fenoxi)-but-1-inil]-fenil}-2-metoxi-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



15

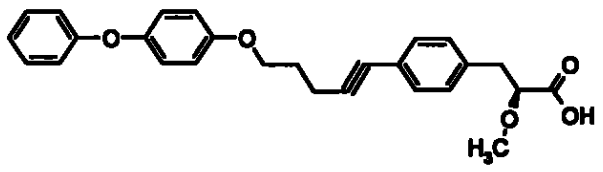
Acido (S)-3-{4-[4-(4-benzoil-fenoxi)-butiril]-fenil}-2-metoxi-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



20

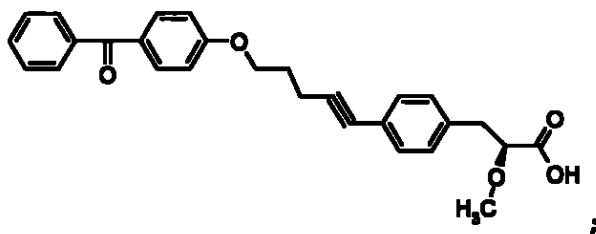
~~1132~~
1132

Acido (S)-2-metoxi-3-{4-[5-(4-fenoxi-fenoxi)-pent-1-inil]-fenil}-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



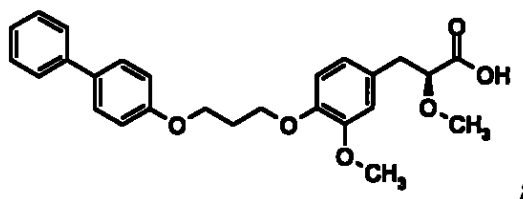
5

Acido (S)-3-{4-[5-(4-benzoyl-fenoxi)-pent-1-inil]-fenil}-2-metoxi-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



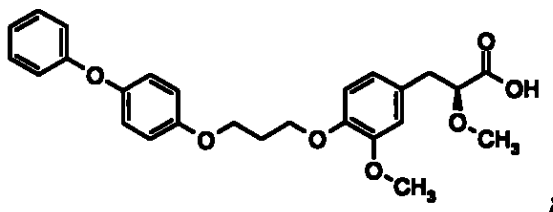
10

Acido (S)-3-{4-[3-(bifenil-4-iloxi)-propoxi]-3-metoxi-fenil}-2-metoxi-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



15

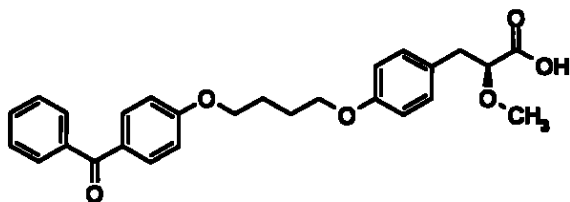
Acido (S)-2-metoxi-3-{3-metoxi-4-[3-(4-fenoxi-fenoxi)-propoxi]-fenil}-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



20

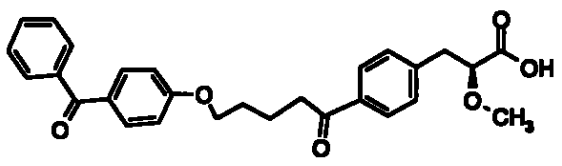
~~1133~~
1133

Acido (S)-3-{4-[4-(4-benzoil-fenoxi)-butoxi]-fenil}-2-metoxi-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



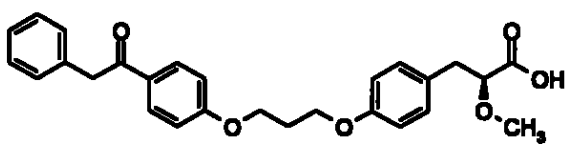
5

Acido (S)-3-{4-[5-(4-benzoil-fenoxi)-pentanoil]-fenil}-2-metoxi-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



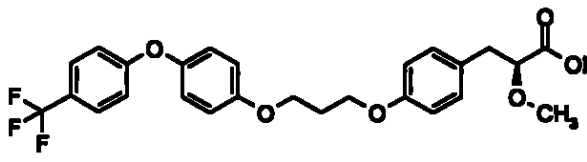
10

Acido (S)-2-metoxi-3-{4-[3-(4-fenilacetil-fenoxi)-propoxi]-fenil}-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



15

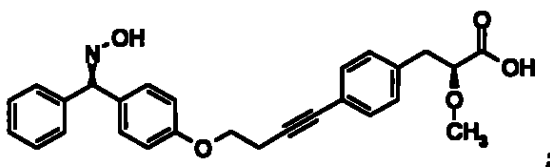
Acido 2-metoxi-3-(4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenoxi)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



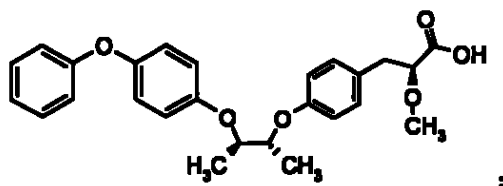
20

Acido 3-(4-{4-[4-(hidroxiimino-fenil-metil)-fenoxi]-but-1-inil}-fenil)-2-metoxi-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

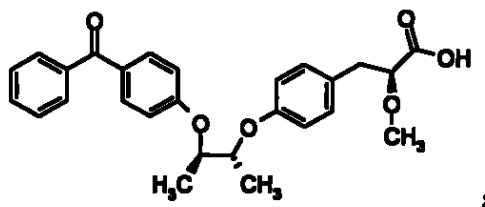
~~1134~~
1134



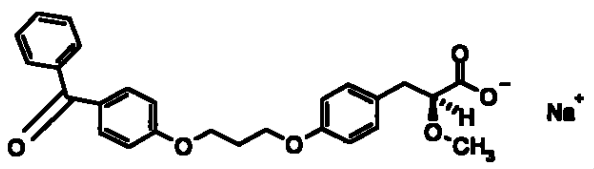
5 Acido 2-metoxi-3-(4-[1-metil-2-(4-fenoxi-fenoxi)-propoxi]-fenil)-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



10 Acido 3-{4-[2-(4-benzoil-fenoxi)-1-metil-propoxi]-fenil}-2-metoxi-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

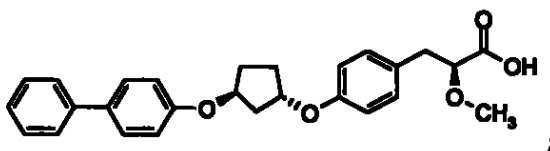


15 3-(4-[3-(4-Benzoil-fenoxi)-propoxi]-fenil)-2-metoxi-propionato de sodio, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

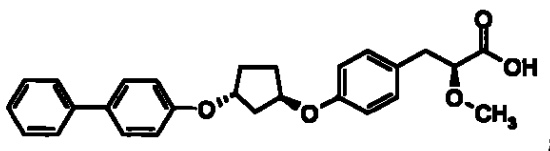


20 Acido 3-{4-[3-(bifenil-4-iloxi)-ciclopentiloxi]-fenil}-2S-metoxi-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

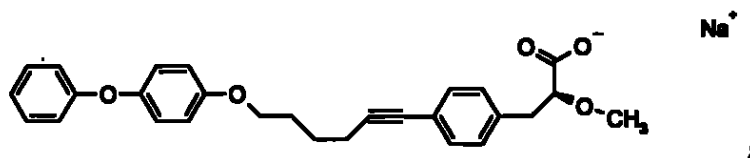
~~1123~~ 1135



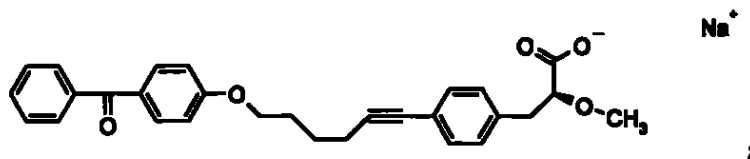
5 Acido 3-(4-[3-(bifenil-4-iloxi)-ciclopentiloxi]-fenil)-2S-metoxi-propiónico, representado mediante la fórmula estructural:



10 (S)-2-metoxi-3-{4-[6-(4-fenoxi-fenoxi)-hex-1-inil]-fenil}-propionato de sodio, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

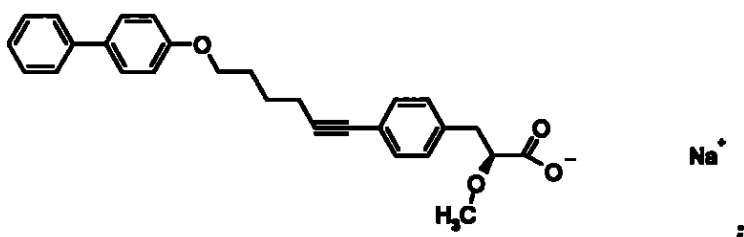


15 (S)-3-{4-[6-(4-benzoil-fenoxi)-hex-1-inil]-fenil}-2-metoxi-propionato de sodio, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



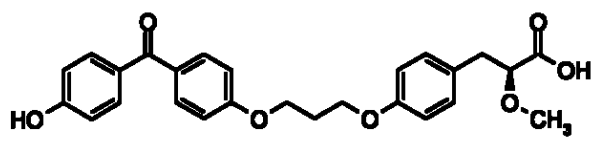
20 (S)-3-{4-[6-(bifenil-4-iloxi)-hex-1-inil]-fenil}-2-metoxi-propionato de sodio, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

~~1136~~
1136



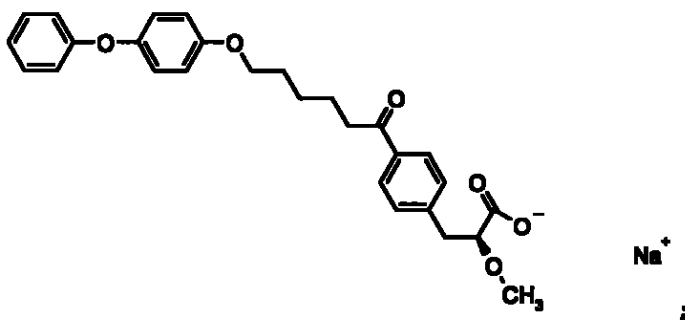
Acido (S)-3-(4-{3-[4-(4-hidroxi-benzoil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-2-metoxi-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

5



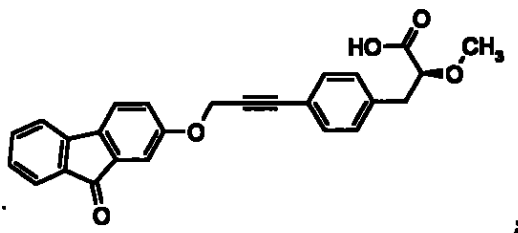
(S)-2-metoxi-3-{4-[6-(4-fenoxi-fenoxi)-hexanoil]-fenil}-propionato de sodio, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

10



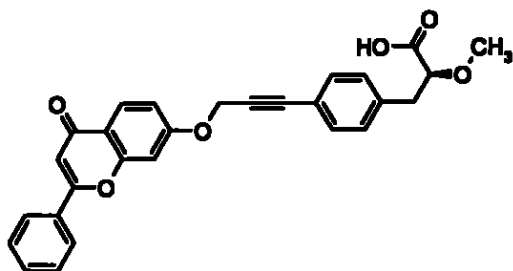
Acido (S)-2-metoxi-3-{4-[3-(9-oxo-9H-fluoren-2-iloxi)-prop-1-inil]-fenil}-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

15



25
1137

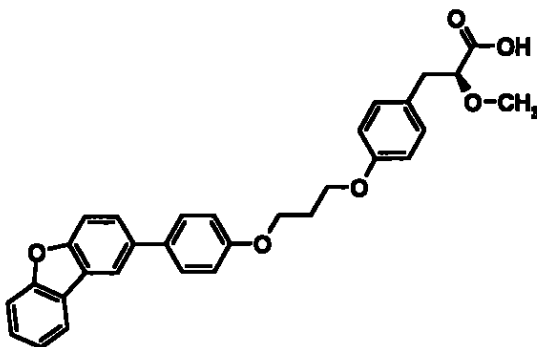
Acido (S)-2-metoxi-3-{4-[3-(4-oxo-2-fenil-4H-cromen-7-iloxi)-prop-1-inil]-fenil}-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



;

5

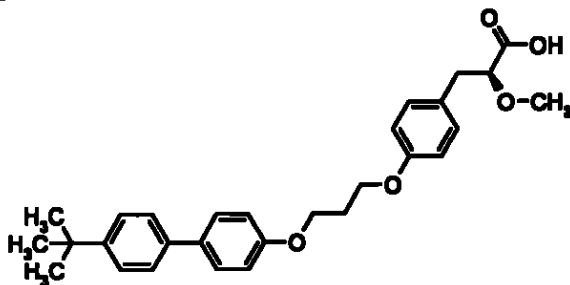
Acido (S)-3-{4-[3-(4-dibenzofuran-2-il-fenoxi)-propoxi]-fenil}-2-metoxi-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



;

10

Acido (S)-3-{4-[3-(4'-tert-butil-bifenil-4-iloxi)-propoxi]-fenil}-2-metoxi-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

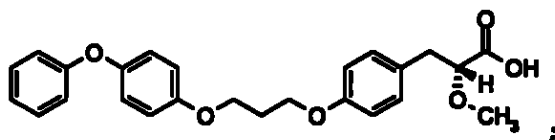


;

15

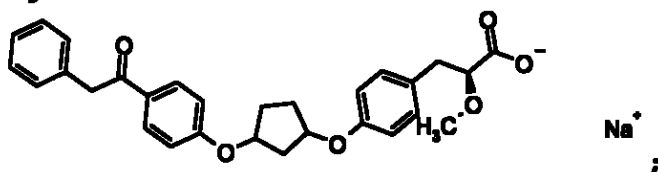
1138

(R)-2-metoxi-3-{4-[3-(4-fenoxi-fenoxi)-propoxi]-fenil}-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



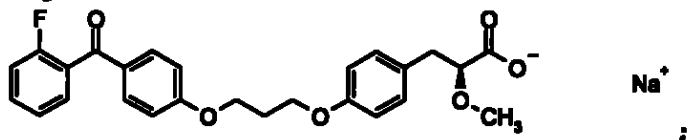
5

(S)-2-metoxi-3-{4-[3-(4-fenilacetil-fenoxi)-ciclopentiloxi]-fenil}-propionato de sodio, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



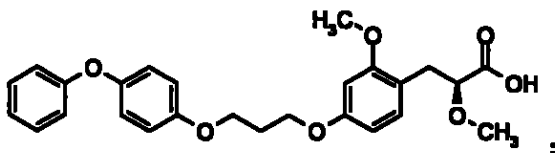
10

(S)-3-(4-{3-[4-(2-fluorobenzoil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-2-metoxi-propionato de sodio, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



15

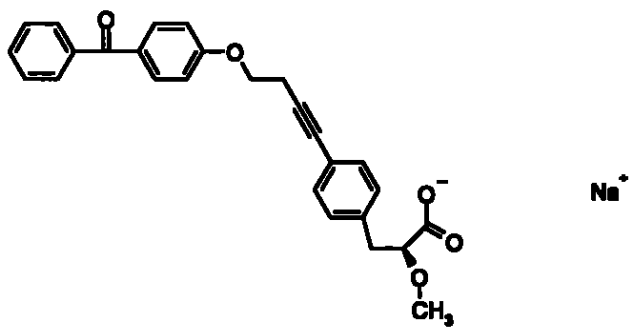
Acido (S)-2-metoxi-3-(2-metoxi-4-[3-(4-fenoxi-fenoxi)-propoxi]-fenil)-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



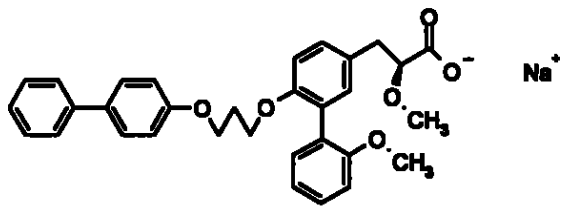
20

(S)-3-{4-[4-(4-benzoil-fenoxi)-but-1-inil]-fenil}-2-metoxi-propionato de sodio, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

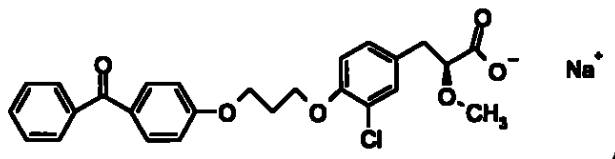
~~0427~~
1139



5 (S)-3-(6-[3-(biphenyl-4-iloxi)-propoxi]-2'-metoxi-biphenil-3-il)-2-metoxi-propionato de sodio, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



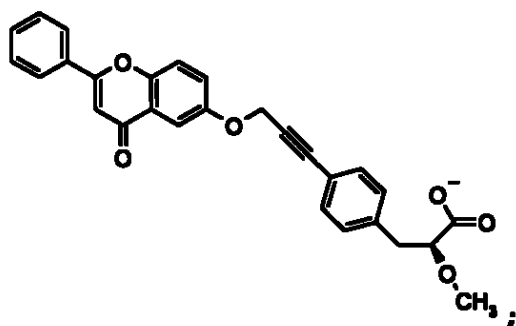
10 (S)-3-(4-[3-(4-benzoyl-fenoxi)-propoxi]-3-cloro-fenil)-2-metoxi-propionato de sodio, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



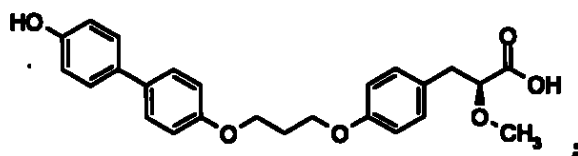
15 (S)-2-metoxi-3-(4-[3-(4-oxo-2-fenil-4H-cromen-6-iloxi)-prop-1-inil]-fenil)-propionato de sodio, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

~~92~~
~~1128~~
1140

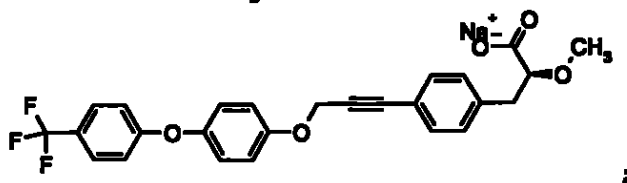
Na⁺



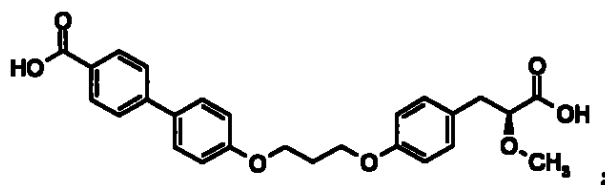
5 Acido (S)-3-{4-[3-(4'-hidroxi-bifenil-4-iloxi)-propoxi]-fenil}-2-metoxi-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



10 (S)-2-metoxi-3-(4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenoxi)-fenoxi]-prop-1-inil}-fenil)-propionato de sodio, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

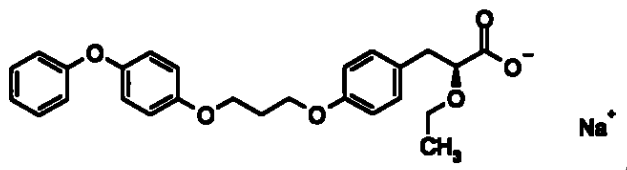


15 Acido (S)-4'-{3-[4-(2-Carboxi-2-metoxi-etil)-fenoxi]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

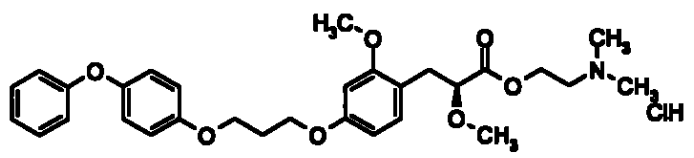


~~1129~~
1141

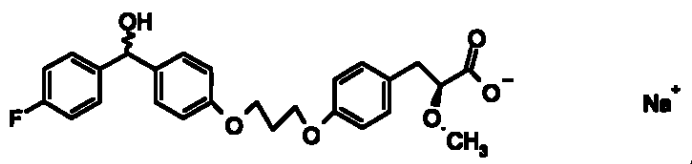
(S)-2-etoxi-3-{4-[3-(4-fenoxi-fenoxi)-propoxi]-fenil}-propionato de sodio, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



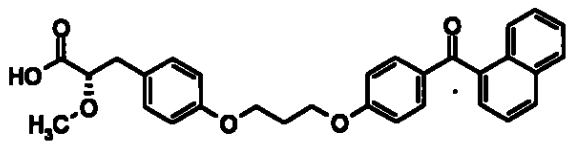
5 Ester 2-dimetilamino-etílico de ácido (S)-2-metoxi-3-{2-metoxi-4-[3-(4-fenoxi-fenoxi)-propoxi]-fenil}-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



10 (S)-3-[4-(3-{4-[(4-fluorofenil)-hidroximetil]-fenoxi}-propoxi)-fenil]-2-metoxi-propionato de sodio, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

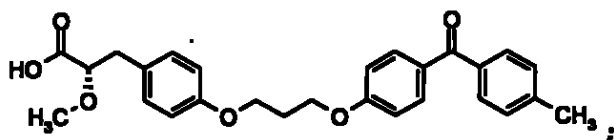


15 Acido (S)-2-metoxi-3-(4-{3-[4-(naftalene-1-carbonil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

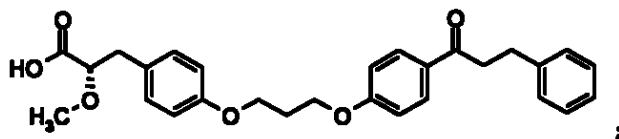


20 Acido (S)-2-metoxi-3-(4-{3-[4-(4-metil-benzoil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

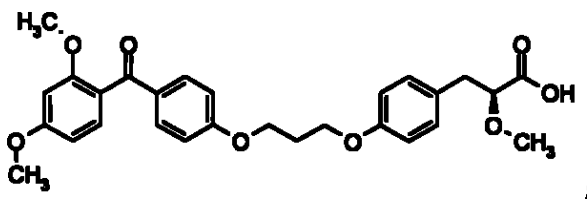
[Handwritten signature]
4130
1142



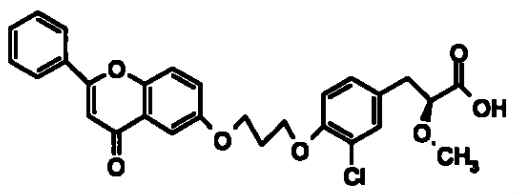
- 5 Acido (S)-2-metoxi-3-(4-{3-[4-(3-fenil-propionil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



- 10 Acido (S)-3-(4-{3-[4-(2,4-dimetoxi-benzoil)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-2-metoxi-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

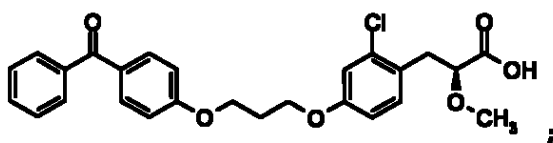


- 15 Acido (S)-3-{3-cloro-4-[3-(4-oxo-2-fenil-4H-cromen-6-iloxi)-propoxi]-fenil}-2-metoxi-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

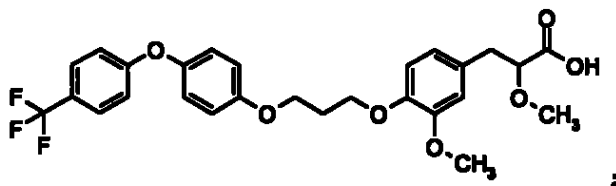


- 20 Acido (S)-3-(4-[3-(4-benzoil-fenoxi)-propoxi]-2-cloro-fenil)-2-metoxi-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

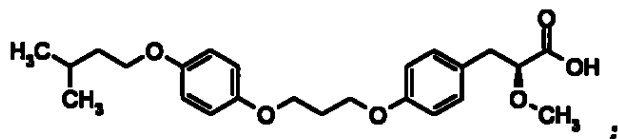
~~1131~~
1143



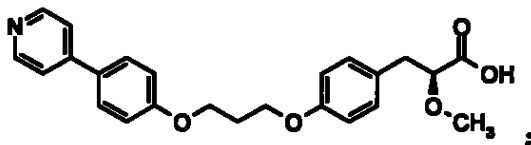
- 5 Acido (S)-2-metoxi-3-(3-metoxi-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenoxi)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



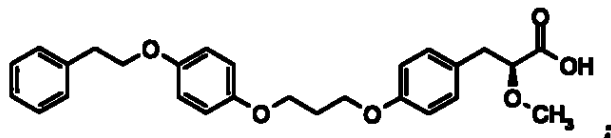
- 10 Acido (S)-2-metoxi-3-(4-{3-[4-(3-metil-butoxi)-fenoxi]-propoxi}-fenil)-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



- 15 Acido (S)-2-metoxi-3-{4-[3-(4-piridin-4-il-fenoxi)-propoxi]-fenil}-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



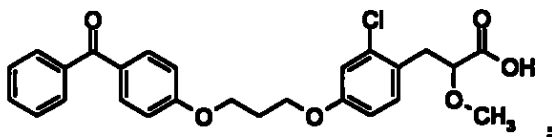
- 20 Acido (S)-2-metoxi-3-{4-[3-(4-fenetiloxi-fenoxi)-propoxi]-fenil}-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



~~1144~~
1144

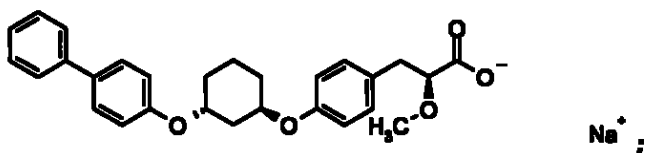
Acido 3-{4-[3-(4-benzoil-fenoxi)-propoxi]-2-cloro-fenil}-2-metoxi-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

5



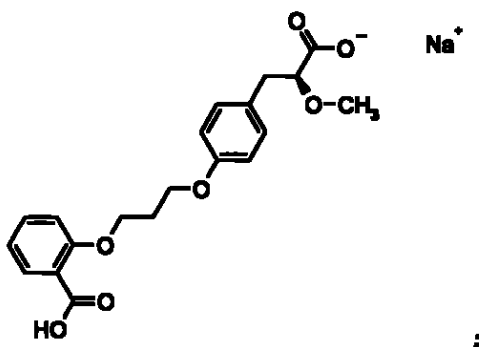
(S)-3-{4-[3-(bifenil-4-iloxi)-ciclohexiloxi]-fenil}-2-metoxi-propionato de sodio, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

10



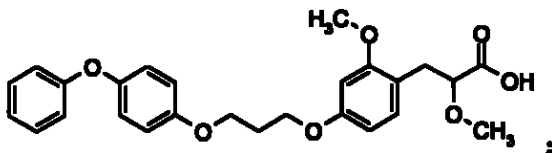
(S)-3-{4-[3-(2-carboxi-fenoxi)-propoxi]-fenil}-2-metoxi-propionato de sodio, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

15



Acido 2-metoxi-3-{2-metoxi-4-[3-(4-fenoxi-fenoxi)-propoxi]-fenil}-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

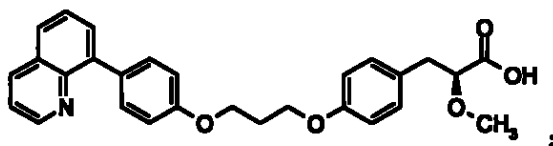
20



~~1133~~
1145

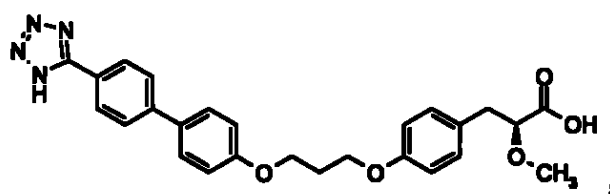
Acido (S)-2-metoxi-3-{4-[3-(4-quinolin-8-il-fenoxi)-propoxi]-fenil}-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

5



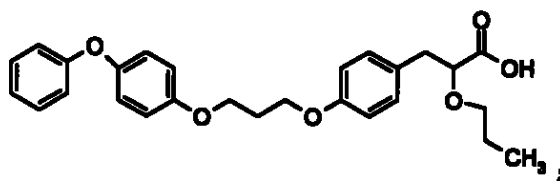
Acido (S)-2-metoxi-3-(4-{3-[4'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-iloxi]-propoxi}-fenil)-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

10



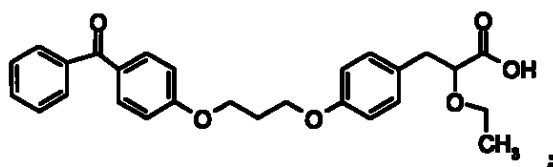
Acido 3-{4-[3-(4-fenoxi-fenoxi)-propoxi]-fenil}-2-propoxi-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

15



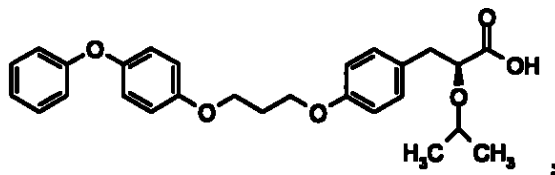
Acido 3-{4-[3-(4-benzoil-fenoxi)-propoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

20



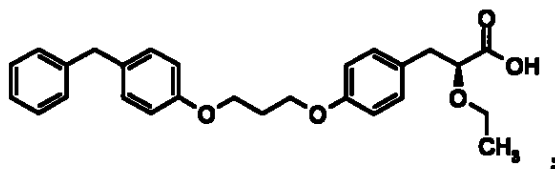
~~1132~~
1146

Acido (S)-2-isopropoxi-3-{4-[3-(4-fenoxi-fenoxi)-propoxi]-fenil}-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



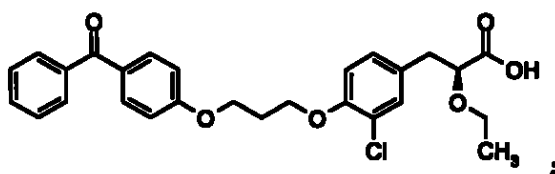
5

Acido (S)-3-{4-[3-(4-bencil-fenoxi)-propoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



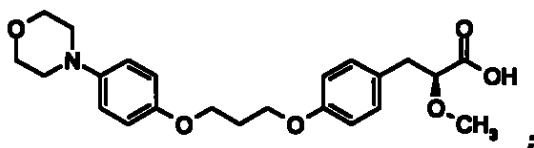
10

Acido (S)-3-{4-[3-(4-benzoyl-fenoxi)-propoxi]-3-clorofenil}-2-etoxi-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



15

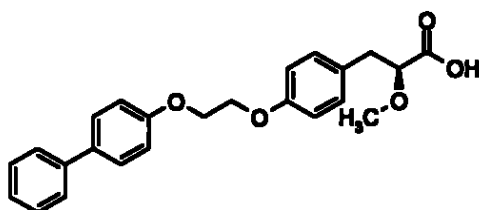
Acido (S)-2-metoxi-3-{4-[3-(4-morfolin-4-il-fenoxi)-propoxi]-fenil}-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



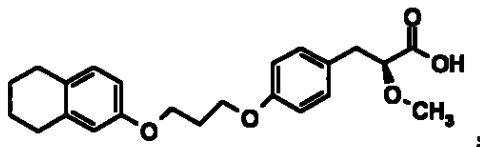
20

Acido (S)-3-{4-[2-(bifenil-4-iloxi)-etoxi]-fenil}-2-metoxi-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

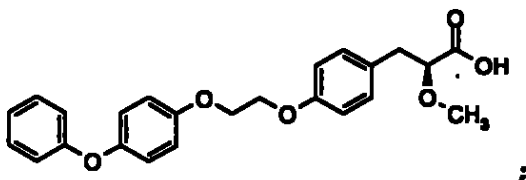
~~1145~~
1147



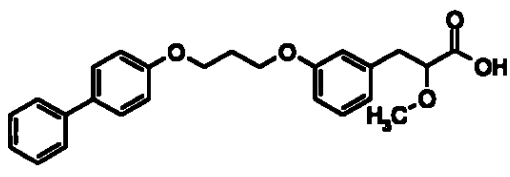
5 Acido (S)-2-metoxi-3-(4-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-propoxi]-fenil)-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



10 Acido (S)-2-metoxi-3-(4-[2-(4-fenoxi-fenoxi)-etoxi]-fenil)-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

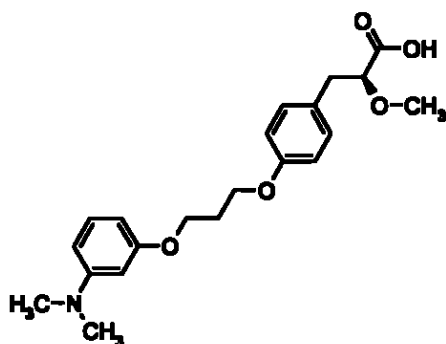


15 Acido 3-{3-[3-(bifenil-4-iloxi)-propoxi]-fenil}-2-metoxi-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



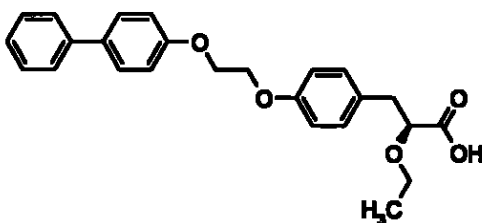
20 Acido (S)-3-{4-[3-(3-dimetilamino-fenoxi)-propoxi]-fenil}-2-metoxi-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

~~1136~~
1148



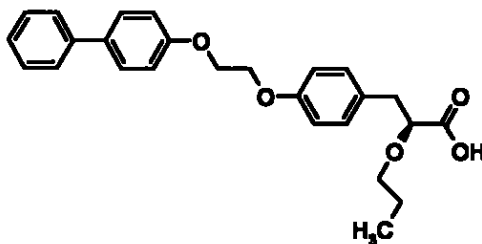
;

- 5 Acido (S)-3-(4-[2-(bifenil-4-iloxi)-etoxi]-fenil)-2-etoxi-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



; y

- Acido (S)-3-(4-[2-(bifenil-4-iloxi)-etoxi]-fenil)-2-propoxi-propiónico, representado mediante la siguiente fórmula estructural:



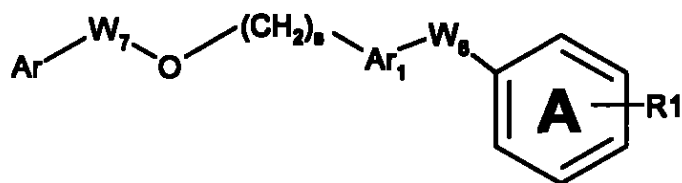
,

10

o las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores.

- 15 38. Un compuesto representado mediante la siguiente fórmula estructural:

~~1021~~
1149



(XL)

o las sales, hidratos, estereoisómeros y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Ar es un grupo aromático sustituido o no sustituido;

5 R_1 es $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}(\text{OR}_2)-(\text{CH}_2)_m\text{E}$, $-(\text{CH})=\text{C}(\text{OR}_2)-(\text{CH}_2)_m\text{E}$,
 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}(\text{Y})-(\text{CH}_2)_m\text{E}$ o $-(\text{CH})=\text{C}(\text{Y})-(\text{CH}_2)_m\text{E}$; donde E es
 COOR_3 , alquil(C_1-C_3)nitrilo, carboxamida, sulfonamida,
 acilsulfonamida o tetrazol y donde sulfonamida,
 acilsulfonamida y tetrazol están sustituidos
 10 opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados
 independientemente entre: alquilo C_1-C_6 , haloalquilo y
 arilalquilo C_0-C_4 ;

15 R_2 es -H, un grupo alifático, un grupo alifático
 sustituido, un grupo aromático, un grupo aromático
 sustituido, $-\text{COR}_4$, $-\text{COOR}_4$, $-\text{CONR}_5\text{R}_6$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}_4$ o
 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_5\text{R}_6$;

Y es -O-, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$ y está unido un
 átomo de carbono en el Anillo de Fenilo A que está en
 orto respecto a R_1 ;

20 R_3-R_6 son independientemente -H, un grupo alifático,
 un grupo alifático sustituido, un grupo aromático o un
 grupo aromático sustituido;

n y m son independientemente 0, 1 o 2;

s es 0, 1 o 2;

25 Ar_1 es un grupo arileno sustituido o no sustituido;

W_6 es un enlace covalente, $-\text{W}_1-$, $-\text{CH}_2\text{W}_1-$ o $-\text{W}_1\text{CH}_2-$;

W_7 es un enlace covalente o CH_2- ; y

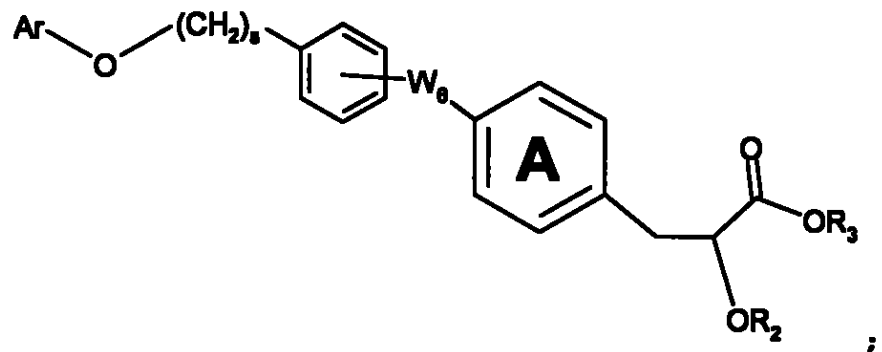
W_1 es -O-, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}_8-$, $-\text{NR}_8\text{CO}-$,
 $-\text{NR}_8\text{CH}-$, $-\text{C}(=\text{NOH})-$ o $-\text{CH}(\text{NR}_7\text{R}_8)-$.

30

702
1138
1150

39. El compuesto de la Reivindicación 38, donde R_1 es $-(CH_2)_n-CH(OR_2)-(CH_2)_mCOOR_3$, $-(CH)=C(OR_2)-(CH_2)_mCOOR_3$, $-(CH_2)_n-CH(Y)-(CH_2)_mCOOR_3$ o $-(CH)=C(Y)-(CH_2)_mCOOR_3$.

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



10

donde s es 0 o 1 y W_6 es un enlace covalente, $-O-$, $-CH_2O-$ o $-OCH_2-$.

15 41. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la Reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

20 42. La composición farmacéutica de la Reivindicación 41, que comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo formado por sensibilizadores a la insulina, sulfonilureas, biguanidas, tiazolidinodionas, inhibidores de la α -glucosidasa, secretagogos de insulina, insulina, agentes antihiperlipidémicos, agentes para elevar HDL en plasma, 25 inhibidores de la HMG-CoA reductasa, estatinas, inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa, compuestos antiobesidad, agentes anti-hipercolesterolémicos, fibratos, vitaminas y aspirina.

~~103~~
1151

43. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 2-17 o 19-40 y un portador farmacéuticamente aceptable.

5 44. Una composición farmacéutica que comprende: 1)
el compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 2-
17 o 19-40 o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero
farmacéuticamente aceptable del mismo; un segundo agente
terapéutico seleccionado del grupo formado por
10 sensibilizadores a la insulina, sulfonilureas,
biguanidas, tiazolidinodionas, inhibidores de la α -
glucosidasa, secretagogos de insulina, insulina, agentes
antihiperlipidémicos, agentes para elevar HDL en plasma,
inhibidores de la HMG-CoA reductasa, estatinas,
15 inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa,
compuestos antiobesidad, agentes anti-
hipercolesterolémicos, fibratos, vitaminas y aspirina; y
3) un portador farmacéuticamente aceptable.

20 45. Una composición farmacéutica que comprende el
compuesto de la Reivindicación 18 o una sal, hidrato o
solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un
portador farmacéuticamente aceptable.

25 46. La composición farmacéutica de la Reivindicación
45, que comprende adicionalmente un segundo agente
terapéutico seleccionado del grupo formado por
sensibilizadores a la insulina, sulfonilureas,
biguanidas, tiazolidinodionas, inhibidores de la α -
30 glucosidasa, secretagogos de insulina, insulina, agentes
antihiperlipidémicos, agentes para elevar HDL en plasma,
inhibidores de la HMG-CoA reductasa, estatinas,
inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa,
compuestos antiobesidad, agentes anti-
35 hipercolesterolémicos, fibratos, vitaminas y aspirina.

1148
104
1152

47. Un método para modular un receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR), que comprende la etapa de poner en contacto el receptor con al menos un compuesto de la Reivindicación 1.

5

48. El método de la Reivindicación 47, donde el PPAR es un receptor alfa.

10 49. El método de la Reivindicación 47, donde el PPAR es un receptor gamma.

15 50. Un método para modular un receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR), que comprende la etapa de poner en contacto el receptor con al menos un compuesto de la Reivindicación 2.

20 51. Un método para modular un receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR), que comprende la etapa de poner en contacto el receptor con el compuesto de la Reivindicación 18.

25 52. Un método para tratar una enfermedad o afección mediada por PPAR-gamma en un sujeto que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de la Reivindicación 1.

30 53. Un método para tratar una enfermedad o afección mediada por PPAR-gamma en un sujeto que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de la Reivindicación 2.

35 54. Un método para tratar una enfermedad o afección mediada por PPAR-gamma en un sujeto que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de la Reivindicación 18.

~~11418~~
70
1153

55. Un método para rebajar la glucosa en sangre en un sujeto que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de la Reivindicación 1.

5 56. Un método para rebajar la glucosa en sangre en un sujeto que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de la Reivindicación 2.

10 57. Un método para rebajar la glucosa en sangre en un sujeto que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de la Reivindicación 18.

15 58. Un método para tratar un sujeto con hiperglicemia, dislipidemia, diabetes de Tipo II, diabetes de Tipo I, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a la insulina, insuficiencia cardíaca, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipercolesteremia, hipertensión, obesidad, anorexia-bulimia, síndrome del ovario poliquístico, anorexia nerviosa, enfermedades cardiovasculares u otras enfermedades donde la resistencia a la insulina es un componente, comprendiendo dicho método la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de la Reivindicación 1.

20

25

30 59. Un método para tratar un sujeto con hiperglicemia, dislipidemia, diabetes de Tipo II, diabetes de Tipo I, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a la insulina, insuficiencia cardíaca, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipercolesteremia, hipertensión, obesidad, anorexia-bulimia, síndrome del ovario poliquístico, anorexia nerviosa, enfermedades cardiovasculares u otras enfermedades donde la resistencia a la insulina es un

35

1142
106
1154

componente, comprendiendo dicho método la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de la Reivindicación 2.

5 60. Un método para tratar un sujeto con
hiperglicemia, dislipidemia, diabetes de Tipo II,
diabetes de Tipo I, hipertrigliceridemia, síndrome X,
resistencia a la insulina, insuficiencia cardíaca,
dislipidemia diabética, hiperlipidemia,
10 hipercolesteremia, hipertensión, obesidad, anorexia-
bulimia, síndrome del ovario poliquístico, anorexia
nerviosa, enfermedades cardiovasculares u otras
enfermedades donde la resistencia a la insulina es un
componente, comprendiendo dicho método la etapa de
15 administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto
de la Reivindicación 18.

 61. El método de la Reivindicación 58, que comprende
adicionalmente la etapa de administrar al sujeto una
20 cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico
seleccionado del grupo formado por sensibilizadores a la
insulina, sulfonilureas, biguanidas, tiazolidinodionas,
inhibidores de la α -glucosidasa, secretagogos de
insulina, insulina, agentes antihiperlipidémicos, agentes
25 para elevar HDL en plasma, inhibidores de la HMG-CoA
reductasa, estatinas, inhibidores de la acil
CoA:colesterol aciltransferasa, compuestos antiobesidad,
agentes antihipercolesterolémicos, fibratos, vitaminas y
aspirina.

30
 62. El método de la Reivindicación 59, que comprende
adicionalmente la etapa de administrar al sujeto una
cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico
seleccionado del grupo formado por sensibilizadores a la
35 insulina, sulfonilureas, biguanidas, tiazolidinodionas,

1143
~~103~~
1155

inhibidores de la α -glucosidasa, secretagogos de insulina, insulina, agentes antihiperlipidémicos, agentes para elevar HDL en plasma, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, estatinas, inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa, compuestos antiobesidad, agentes antihipercolesterolémicos, fibratos, vitaminas y aspirina.

63. El método de la Reivindicación 60, que comprende adicionalmente la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo formado por sensibilizadores a la insulina, sulfonilureas, biguanidas, tiazolidinodionas, inhibidores de la α -glucosidasa, secretagogos de insulina, insulina, agentes antihiperlipidémicos, agentes para elevar HDL en plasma, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, estatinas, inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa, compuestos antiobesidad, agentes antihipercolesterolémicos, fibratos, vitaminas y aspirina.

64. Un método para tratar un sujeto con diabetes sacarina, comprendiendo dicho método la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de la Reivindicación 1.

65. Un método para tratar un sujeto con diabetes sacarina, comprendiendo dicho método la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de la Reivindicación 2.

66. Un método para tratar un sujeto con diabetes sacarina, comprendiendo dicho método la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de la Reivindicación 18.

1144
~~108~~
1156

67. Un método para tratar un sujeto con enfermedades cardiovasculares, comprendiendo dicho método la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de la Reivindicación 1.

5

68. Un método para tratar un sujeto con enfermedades cardiovasculares, comprendiendo dicho método la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de la Reivindicación 2.

10

69. Un método para tratar un sujeto con enfermedades cardiovasculares, comprendiendo dicho método la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de la Reivindicación 18.

15

70. Un método para tratar un sujeto con Síndrome X, comprendiendo dicho método la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de la Reivindicación 1.

20

71. Un método para tratar un sujeto con Síndrome X, comprendiendo dicho método la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de la Reivindicación 2.

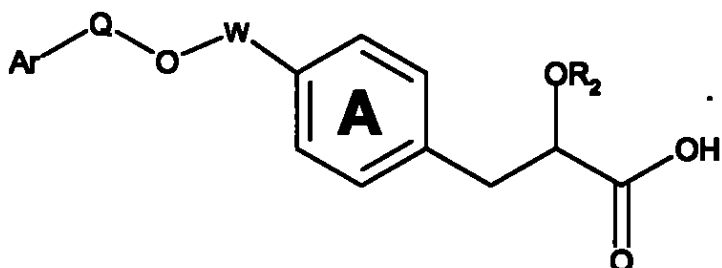
25

72. Un método para tratar un sujeto con Síndrome X, comprendiendo dicho método la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de la Reivindicación 18.

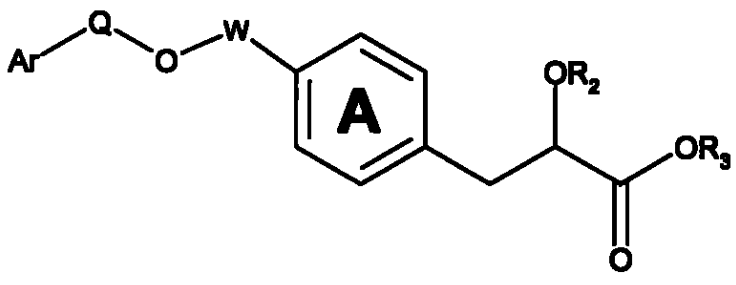
30

73. Un método para preparar un compuesto representado mediante la siguiente fórmula estructural:

1145
108
1157



a partir de un compuesto de partida representado mediante la siguiente fórmula estructural:



5

comprendiendo dicho método la etapa de hidrolizar el grupo éster en el computo de partida, donde:

Ar es un grupo aromático sustituido o no sustituido;

Q es un enlace covalente, -CH₂- o -CH₂CH₂-;

W es un grupo conector alquileno o heteroalquileno sustituido o no sustituido de dos a diez átomos de longitud;

el Anillo de fenilo A está sustituido opcionalmente con hasta cuatro sustituyentes además de W y -CH₂CHOR₂C(O)OR₃;

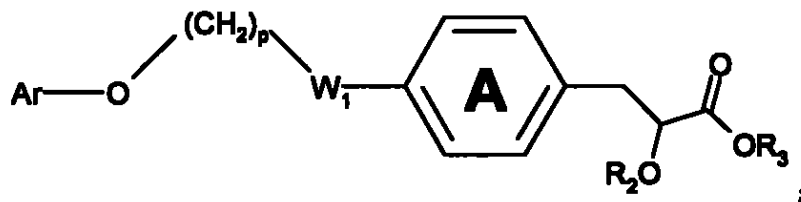
R₂ es -H, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo aromático, un grupo aromático sustituido;

R₃ un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo aromático o un grupo aromático sustituido.

74. El método de la Reivindicación 73, donde Q es un enlace covalente.

1146
110
1158

75. El método de la Reivindicación 74, donde el compuesto de partida está representado por la siguiente fórmula estructural:



5

i. p es un entero de uno a cuatro;

W_1 es $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}_8-$, $-\text{NR}_8\text{CO}-$, $-\text{NR}_8\text{CH}-$, $-\text{C}(=\text{NOH})-$ o $-\text{CH}(\text{NR}_7\text{R}_8)-$;

10

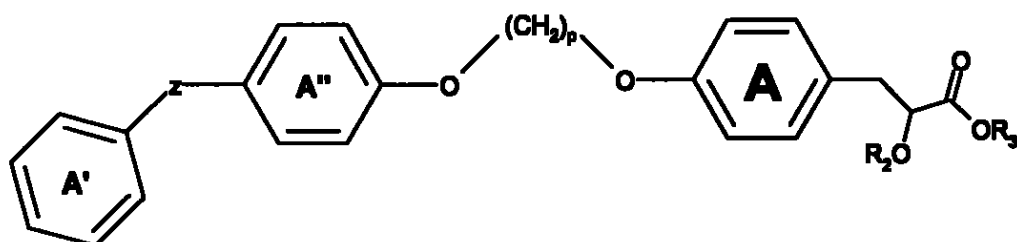
R_2 es un grupo alquilo C1-C6, fenilo, bencilo o benzoilo;

R_3 $-\text{H}$ o a C1-C3 un grupo alquilo; y

R_7 y R_8 son independientemente $-\text{H}$, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo aromático o un grupo aromático sustituido.

15

76. El método de la Reivindicación 75 donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



20

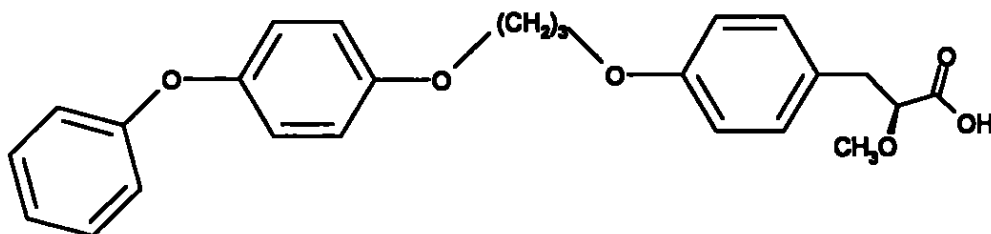
donde:

los Anillos de Fenilo A' y A'' están independientemente sustituidos o no sustituidos y Z es $-\text{O}-$ o $-\text{CO}-$.

25

11:7
1159

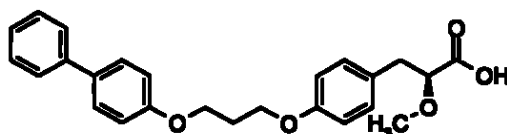
77. El método de la Reivindicación 76, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



5

78. Un compuesto, donde el compuesto es el ácido (S)-3-{4-[3-(Bifenil-4-iloxi)-propoxi]-fenil}-2-metoxi-propiónico radiomarcado, representado mediante la siguiente fórmula estructural:

10



79. El compuesto de la Reivindicación 78, donde la marca radiactiva es un átomo de tritio.

15

80. Un método para determinar si un compuesto inteacciona o no directamente con el receptor activado por proliferadores de peroxisomas, que comprende la etapa de unir específicamente el compuesto radiomarcado de la Reivindicación 78 al dominio de unión al ligando del receptor activado por proliferadores de peroxisomas.

20

81. El método de la Reivindicación 80, donde el receptor activado por proliferadores de peroxisomas es PPARγ.

25

82. El método de la Reivindicación 81, que comprende adicionalmente la etapa de poner en contacto el receptor

1143
1160

5 con un compuesto de ensayo y evaluar la cantidad de unión específica del compuesto radiomarcado al receptor, donde un descenso en la unión del compuesto radiomarcado indica que el compuesto de ensayo interacciona directamente con el receptor activado por proliferadores de peroxisomas.

83. El método de la Reivindicación 82, donde el compuesto radiomarcado está tritiado.