



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

Division de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

04-57489

54 TITULO

COMPUESTOS HETEROCICLICOS Y METODOS DE USO

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

C07D 209/12

71 SOLICITANTE

NOVARTIS AG

DOMICILIO

Basilea, Suiza

74 APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22 BOGOTA, D C ,

Junio 18. 2004

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

SOLICITANTE
(71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35 CH-4056
Basilea

Nacionalidad o Domicilio: Basilea Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: 41013241111 Fax: 41013227532

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

3

REPRESENTANTE
O AP DERADO
(74)

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número 39.779.452T.P 68228

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VERANEXOS

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No

PCT/ER02/13025

Fecha

Noviembre 20, 2002

Publicación Internacional No

WO 03/043885 A1

Fecha

Mayo 30, 2003

6 TÍTULO (54) COMPUESTOS HETEROCICLICOS Y METODOS DE USO

Ver Folio 162

7 Clasificación Internacional (51)

C07D 209/12

A61K 31/40

8 Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

ESTADOS UNIDOS

ESTADOS UNIDOS

(32) Fecha

Noviembre 21, 2001

Julio 18, 2002

(31) Número de Solicitud

60/331,986

60/396,906

9 Comprobante de pago No.

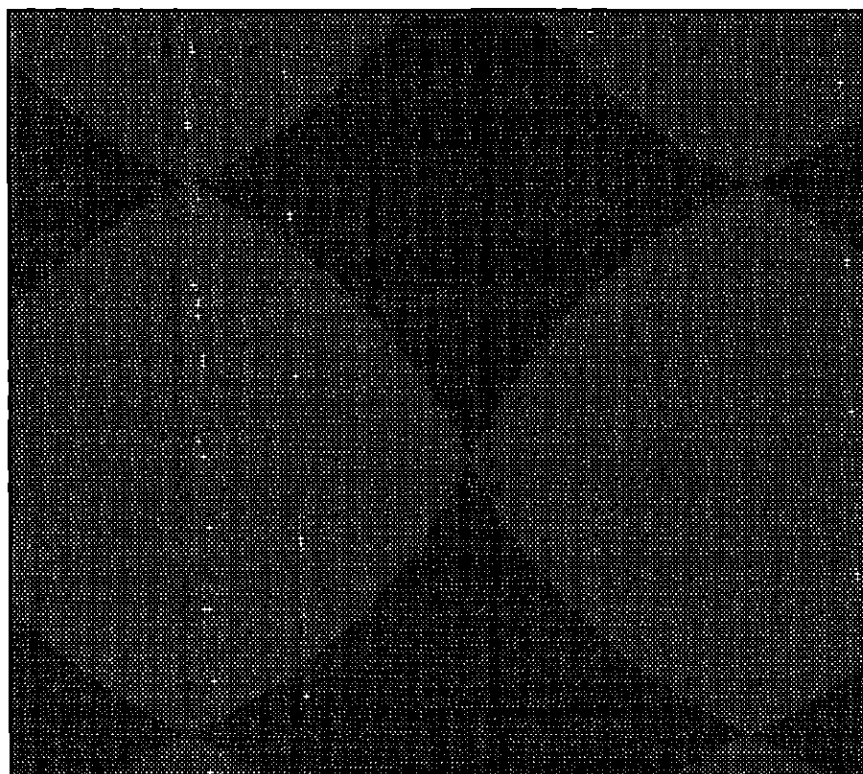
04 - 43 822

Fecha

Junio 2, 2004

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Prot. 17.398
- ☒ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 17.398
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros " Opinión escrita " , "notificación de un cambio"

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.I.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

AB/2658/PCT

9658 2

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04057489 00000000 Folios: 162
Fecha (VSD): 2004-06-18 16:02:40
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 43,827
FECHA : JUNIO 2 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21260998	02/06/2004	6,233,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **BACH, Andrew, Thomas**
(103 Park Avenue, Unit A-5, Summit, New Jersey 07901, Estados Unidos de América);
- 2.) **KAPA, Prasad, Koteswara**
(31 Phillip Drive, Parsippany, New Jersey 07054, Estados Unidos de América);
- 3.) **LEE, George, Tien-San**
(15 Bonnieview Lane, Towaco, New Jersey 07082, Estados Unidos de América).
- 4.) **LOESER, Eric, M.**
(2393 Richmond St., Scotch Plains, New Jersey 07076, Estados Unidos de América).
- 5.) **SABIO, Michael, Lloyd**
(46 Center Grove Road, Apt U-414, Randolph, New Jersey 07869 Estados Unidos de América).
- 6.) **STANTON, James, Lawrence**
(8 Cedar Street, Charlestown, Massachusettes 02129, Estados Unidos de América).
- 7.) **VEDANANDA, Thalaththani, Ralalage**
(4 Cox Lane, Shrewsbury, Massachusettes 01545, Estados Unidos de América).

4

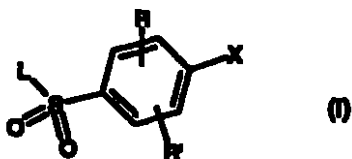
Solicito expresamente a nombre de la sociedad
NOVARTIS AG, sociedad constituida de conformidad
con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35,
CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente
para la invención titulada " **COMPUESTOS
HETEROCICLICOS Y METODOS DE
USO**".

Clase: C07D 209/12


JIMENA ESCOBAR-URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

RESUMEN

Los compuestos de la fórmula (I) proporcionan agentes farmacológicos que son potentes agonistas de los Receptores Activados por el Proliferador de Peroxisoma (PPARs). Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de condiciones mediadas por la actividad del receptor PPAR en mamíferos. Estas condiciones incluyen dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesteremia, aterosclerosis, hipertrigliceridemia, insuficiencia cardíaca, infarto del miocardio, enfermedades vasculares, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, obesidad, inflamación, artritis, cáncer, enfermedad de Alzheimer, desórdenes de la piel, enfermedades respiratorias, desórdenes oftálmicos, enfermedades inflamatorias del intestino, colitis ulcerativa, y enfermedad de Crohn. Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles en mamíferos como agentes hipoglicémicos para el tratamiento y la prevención de condiciones en donde estén implicadas una tolerancia deteriorada a la glucosa, hiperglicemia, y resistencia a la insulina, tales como diabetes tipo 1 y tipo 2, y Síndrome X. Se prefieren los compuestos de la invención que son agonistas dobles de los receptores PPAR α y PPAR γ .

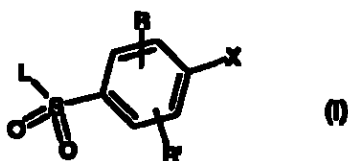


COMPUESTOS HETEROCICLICOS Y METODOS DE USO

La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos, a composiciones farmacéuticas que los contienen, y a métodos para el tratamiento de condiciones asociadas con el Receptor Retinoide X (RXR) y con las familias del Receptor Activado por el Proliferador de Peroxisoma (PPAR) con los tres subtipos PPAR α , PPAR δ y PPAR γ .

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula:

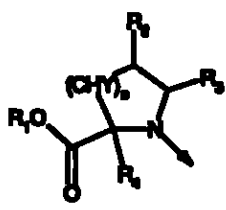
10



en donde:

15

Les el radical



20

en donde R₁ es hidrógeno, opcionalmente alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, aralquilo, o cicloalquilo;

R₂ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, tioalquilo, tioarilo, o
25 tioaralquilo;

R_3 es hidrógeno o arilo; o

R_2 y R_3 son combinados alquileno, que junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo de 5 a 7 miembros;

5 n es 0 ó un entero de 1 a 2;

Y es hidrógeno; ó

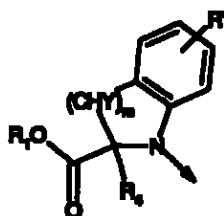
Y y R_2 , tomados junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un enlace, en el entendido de que n es 1;

R_4 es hidrógeno; ó

10 R_4 e Y , tomados junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un enlace, en el entendido de que n es 1, y R_2 y R_3 , tomados junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un enlace; o

L es un radical

15



20 en donde R_1 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo, aralquilo, o cicloalquilo;

R^* es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi, o halógeno;

m es un entero de 1 a 2;

25 Y es hidrógeno;

R_4 es hidrógeno; ó

R_4 e Y, tomados junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un enlace, en el entendido de que m es 1;

R y R' son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo
5 opcionalmente sustituido, alcoxi, aralquilo, o heteroaralquilo; ó

R y R' combinados juntos, forman un grupo metilenodioxi, en el entendido de que R y R' están unidos a los átomos de carbono adyacentes uno al otro; o

R y R' combinados junto con los átomos de carbono con los que
10 están unidos, forman un anillo aromático o heteroaromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, en el entendido de que R y R' están unidos a los átomos de carbono adyacentes uno al otro; ó

R-C y R'-C pueden ser independientemente reemplazados por nitrógeno;

15 X es $-Z-(CH_2)_p-Q-W$, en donde Z es un enlace, O, S, S(O), S(O)₂, -C(O)-, ó -C(O)NR₅-, en donde:

R_5 es hidrógeno, alquilo, o aralquilo;

p es un entero de 1 a 8;

Q es un enlace, en el entendido de que Z no es un enlace
20 cuando p es 1; ó

Q es $-O(CH_2)_r-$ ó $-S(CH_2)_r-$, en donde r es cero ó un entero de 1 a 8; ó

Q es $-C(CH_2)_{1-8}O-$, $-S(CH_2)_{1-8}O-$, $-S(CH_2)_{1-8}S-$, -C(O)- ó
25 $-C(O)NR_6-$, en donde R_6 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, o

heteroaralquilo; o

Q es -NR₆-, -NR₅C(O)-, -NR₅C(O)NH-, ó -NR₅C(O)O-, en el entendido de que p no es 1;

W es cicloalquilo, arilo, heterociclilo, aralquilo, o
5 heteroaralquilo; ó

W y R₆, tomados junto con el átomo de carbono con el que están unidos, forman un anillo bicíclico de 8 a 12 miembros, que opcionalmente puede estar sustituido o puede contener otro átomo heterogéneo seleccionado a partir de oxígeno, nitrógeno, y azufre;
10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de condiciones mediadas por la actividad del
15 receptor PPAR en mamíferos. Estas condiciones incluyen dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesteremia, aterosclerosis, hipertrigliceridemia, insuficiencia cardíaca, infarto del miocardio, enfermedades vasculares, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, obesidad, inflamación, artritis, cáncer, enfermedad de
20 Alzheimer, desórdenes de la piel, enfermedades respiratorias, desórdenes oftálmicos, IBDs (enfermedad de intestino irritable), colitis ulcerativa, y enfermedad de Crohn.

Los compuestos de la presente invención son en particular útiles en mamíferos como agentes hipoglicémicos para el tratamiento
25 y la prevención de condiciones en donde se implica una tolerancia

deteriorada a la glucosa, hiperglicemia, y resistencia a la insulina, tales como diabetes tipo 1 y tipo 2 y Síndrome X. Se prefieren los compuestos de la invención que son agonistas dobles de los receptores PPAR α y PPAR γ .

5 La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos, a composiciones farmacéuticas que los contienen, a métodos para la preparación de los compuestos, y a métodos para el tratamiento de condiciones mediadas por RXR y las familias PPAR, incluyendo la activación de PPARs, utilizando estos compuestos. Los compuestos
10 de la invención también se pueden utilizar en combinación con ligandos para otros receptores nucleares que se sepa que forman complejos heterodiméricos con los receptores RXR.

Además, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen a los compuestos heterocíclicos de la
15 invención, para el tratamiento de las condiciones mencionadas anteriormente en la presente.

Más adelante se enlistan las definiciones de diferentes términos utilizados para describir los compuestos de la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos como se
20 utilizan a través de toda la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, a menos que sean limitados de otra manera en casos específicos, ya sea individualmente o bien como parte de un grupo más grande, por ejemplo, en donde un punto de unión de cierto grupo esté limitado a un átomo específico dentro de ese grupo, el
25 punto de unión se define mediante una flecha en el átomo específico.

El término "alquilo opcionalmente sustituido" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena recta o ramificada insustituídos o sustituidos que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, de preferencia de 1 a 7 átomos de carbono. Los grupos alquilo insustituídos de ejemplo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo normal, butilo terciario, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, y similares. Los grupos alquilo sustituidos incluyen, pero no se limitan a, los grupos alquilo sustituidos por uno o más de los siguientes grupos: halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, alcanolilo, alcoxi, alquilloxialcoxi, alcanoliloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, tioalquilo, tionoalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfonamido, nitro, ciano, carboxilo, alcóxicarbonilo, arilo, alquenoilo, alquinoilo, aralcoxi guanidino, heterociclilo incluyendo indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, pirlidilo, pirimidilo, piperidilo, morfolinilo, y similares.

El término "alquilo inferior" se refiere a los grupos alquilo como se describen anteriormente, que tienen de 1 a 7, de preferencia de 1 a 4 átomos de carbono.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo.

El término "alquenoilo" se refiere a cualquiera de los grupos alquilo anteriores, que tienen cuando menos dos átomos de carbono, y que además contienen un doble enlace de carbono a carbono en el punto de unión. Se prefieren los grupos que tienen de 2 a 4 átomos

de carbono.

El término "alquinilo" se refiere a cualquiera de los grupos alquilo anteriores, que tienen cuando menos dos átomos de carbono, y que además contienen un triple enlace de carbono a carbono en el punto de unión. Se prefieren los grupos que tienen de 2 a 4 átomos de carbono.

El término "alquileo" se refiere a un punto de cadena recta de 1 a 6 átomos de carbono conectados por enlaces individuales (por ejemplo, $-(CH_2)_x-$, en donde x es de 1 a 6), que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos alquilo inferior o alcoxi.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos, o tricíclicos, opcionalmente sustituidos, de 3 a 12 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más substituyentes, tales como alquilo, halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxi, alcanolio, amino, alquilamino, dialquilamino, tiol, tioalquilo, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo, alcoxicarbonilo, alquil- y aril-sulfonilo, sulfonamido, heterociclilo, y similares.

Los grupos hidrocarburo monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, y ciclohexenilo, y similares.

Los grupos hidrocarburo bicíclicos de ejemplo incluyen bornilo, indilo, hexahidroindilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo,

biciclo[2.2.2] octilo, y similares.

Los grupos hidrocarburo tricíclicos de ejemplo incluyen adamantilo y similares.

El término "alcoxi" se refiere a alquilo -O-.

5 El término "acilo" se refiere a alcanóilo, aroilo, heteroaróilo, arilalcanóilo, ó heteroarilalcanóilo.

El término "alcanóilo" se refiere a alquilo -C(O)-.

El término "alcanoiloxi" se refiere a alquilo -C(O)-O-.

Los términos "alquilamino" y "dialquilamino" se refieren a
10 alquilo -NH- y (alquilo)₂N-, respectivamente.

El término "alcanoilamino" se refiere a alquilo -C(O)-NH-.

El término "tioalquilo" se refiere a alquilo -S-.

El término "alquilaminotiocarbonilo" se refiere a alquilo
-NHC(S)-.

15 El término "trialquilsililo" se refiere a (alquilo)₃Si-.

El término "trialquilsililoxi" se refiere a (alquilo)₃SiO-.

El término "tionoalquilo" se refiere a alquilo -S(O)-.

El término "alquilsulfonilo" se refiere a alquilo -S(O)₂-.

El término "alcoxycarbonilo" se refiere a alquilo -O-C(O)-.

20 El término "alcoxycarboniloxi" se refiere a alquilo -O-C(O)O-.

El término "carbamoilo" se refiere a alquilo -NHC(O)-, (alquilo)₂NC(O)-, arilo-NHC(O)-, alquil(arilo-NC(O)-, heteroarilo-NHC(O)-, alquil(heteroaril)-NC(O)-, aralquilo-NHC(O)-, y alquil(aralquilo)-NC(O)-.

25 El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos

monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la porción del anillo, tales como los grupos fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, bifenilo, y difenilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes, tales como
5 alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcanolio, alcanoiloxi, amino opcionalmente sustituido, tiol, tioalquilo, nitro, ciano, carboxilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilo, tionoalquilo, alquil- y aril-sulfonilo, sulfonamido, heterociclolo, y similares.

El término "arilo monocíclico" se refiere a fenilo opcionalmente
10 sustituido como se describe bajo arilo.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo enlazado directamente a través de un grupo alquilo, tal como bencilo.

El término "tioaralquilo" se refiere a aralquilo-S-.

El término "aralcoxi" se refiere a un grupo arilo enlazado
15 directamente a través de un grupo alcoxi.

El término "arilsulfonilo" se refiere a arilo-S(O)₂-.

El término "tioarilo" se refiere a arilo-S-.

El término "arolio" se refiere a arilo-C(O)-.

El término "arollamino" se refiere a arilo-C(O)-NH-.

20 El término "ariloxicarbonilo" se refiere a arilo-O-C(O)-.

El término "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un grupo cíclico aromático o no aromático, completamente saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, por ejemplo, que es un sistema de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 12
25 miembros, o tricíclico de 10 a 15 miembros, que tiene cuando menos

un átomo heterogéneo en cuando menos un anillo que contenga átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un átomo heterogéneo puede tener 1, 2, ó 3 átomos heterogéneos seleccionados a partir de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno, y átomos de azufre, en donde los átomos heterogéneos de nitrógeno y azufre también pueden estar opcionalmente oxidados. El grupo heterocíclico puede estar unido en un átomo heterogéneo o en un átomo de carbono.

Los grupos heterocíclicos monocíclicos de ejemplo incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropíranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiomorfolinil-sulfona, 1,3-dioxolano, y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, y similares.

Los grupos heterocíclicos bicíclicos de ejemplo incluyen indolilo, dihidroindolilo, benzotiazolilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzotienilo, benzotiazinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, decahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroisoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopíranilo, indolizinilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, benzopíranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo,

furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]-piridinilo, ó furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), ftalazinilo, y similares.

Los grupos heterocíclicos tricíclicos de ejemplo incluyen
5 carbazolilo, dibenzoazepinilo, ditienoazepinilo, bencindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, xantenilo, carbolinilo, y similares.

El término "heterociclilo" incluye los grupos heterocíclicos sustituidos. Los grupos heterocíclicos sustituidos se refieren a los
10 grupos heterocíclicos sustituidos con 1, 2, ó 3 de los siguientes:

- (a) alquilo;
- (b) hidroxí (o hidroxí protegido);
- (c) halógeno;
- (d) oxo (es decir, = O);
- 15 (e) amino opcionalmente sustituido, alquilamino, o dialquilamino;
- (f) alcoxi;
- (g) cicloalquilo;
- (h) carboxi;
- (i) heterociclo-oxi;
- 20 (j) alcóxicarbonilo, tal como alcóxicarbonilo inferior insustituido;
- (k) mercapto;
- (l) nitro;
- (m) clano;
- (n) sulfonamido, sulfonamidoalquilo, sulfonamidoarilo, o
25 sulfonamidodialquilo;

- (o) arilo;
- (p) alquilcarboniloxi;
- (q) arilcarboniloxi;
- (r) tioarilo;
- 5 (s) ariloxi;
- (t) tioalquilo;
- (u) formilo;
- (v) carbamoylo;
- (w) aralquilo; ó
- 10 (x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, o halógeno.

El término "heterociclo-oxi" denota un grupo heterocíclico enlazado a través de un puente de oxígeno.

El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático, por ejemplo arilo monocíclico o bicíclico, tal como pirrolilo, 15 pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furilo, tienilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzofurilo, y similares; opcionalmente sustituido, 20 por ejemplo, por alquilo inferior, alcoxi inferior, o halógeno.

El término "heteroarilsulfonilo" se refiere a heteroarilo -S(O)₂-.

El término "heteroaroylo" se refiere a heteroarilo -C(O)-.

El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo heteroarilo enlazado a través de un grupo alquilo.

25 La invención abarca los derivados de profármaco, por ejemplo

cualesquiera derivados de éster de profármaco farmacéuticamente aceptables de los ácidos carboxílicos de la invención que se puedan convertir mediante solvólisis o bajo condiciones fisiológicas hasta los ácidos carboxílicos libres.

5 Los ejemplos de estos ésteres de ácido carboxílico son de preferencia ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alquenilo inferior, bencil ésteres, ésteres de alquilo inferior mono- ó di-sustituídos, por ejemplo los ésteres de α -(amino, mono- ó di-alquilo inferior-amino, carboxi, alcoxi inferior-carbonil)-
10 alquilo inferior, los ésteres de ω -(alcanoiloxilo inferior, alcoxi inferior-carbonilo, ó dialquilo inferior-aminocarbonil)alquilo inferior, tales como el pivaloiloxi-metiléster, y similares, convencionalmente utilizados en la técnica.

Los compuestos de la invención, dependiendo de la naturaleza
15 de los substituyentes, pueden poseer uno o más centros asimétricos. Los diaestereoisómeros resultantes, los isómeros ópticos, es decir, los enantiómeros, y los isómeros geométricos, están abarcados por la presente invención.

Se prefieren los compuestos de la fórmula I en donde:

20 X es -Z-(CH₂)_p-Q-W, en donde Z es un enlace, O, S, -C(O)-, ó -C(O)NR₅-, en donde:

R₅ es hidrógeno, alquilo, o aralquilo;

p es un entero de 1 a 8;

Q es un enlace, en el entendido de que Z no es un enlace
25 cuando p es 1; ó

Q es $-\text{O}(\text{CH}_2)_r-$ ó $-\text{S}(\text{CH}_2)_r-$, en donde r es cero ó un entero de 1 a 8; ó

Q es $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-8}\text{O}-$, $-\text{S}(\text{CH}_2)_{1-8}\text{O}-$, $-\text{S}(\text{CH}_2)_{1-8}\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, ó $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6-$, en donde R_6 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, ó heteroaralquilo; ó

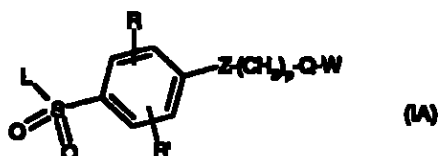
Q es $-\text{NR}_6-$, $-\text{NR}_6\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NR}_6\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, ó $-\text{NR}_6\text{C}(\text{O})\text{O}-$, en el entendido de que p no es 1;

W es cicloalquilo, arilo, heterociclilo, aralquilo, o heteroaralquilo; o

W y R_6 , tomados junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo bicíclico de 8 a 12 miembros, que opcionalmente puede estar sustituido o puede contener otro átomo heterogéneo seleccionado a partir de oxígeno, nitrógeno, y azufre; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos.

Además, se prefieren los compuestos de la fórmula:

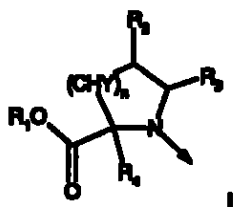
20



en donde:

25

L es un radical



5 en donde R_1 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R_2 y R_3 son hidrógeno; ó

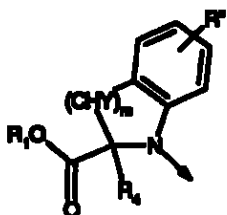
R_2 y R_3 son combinados alquileno que, junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo de 6 miembros;

n es cero ó un entero de 1 a 2;

10 Y es hidrógeno;

R_4 es hidrógeno; ó

L es un radical



15

en donde R_1 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R' es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxí, o halógeno;

20 m es un entero de 1 a 2;

Y es hidrógeno;

R_4 es hidrógeno;

R y R' son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o alcoxí de 1 a 6 átomos de carbono; ó

25

R y R', combinados juntos, forman un grupo metilenodioxi, en el entendido de que R y R' están unidos a los átomos de carbono adyacentes uno al otro;

Z es un enlace, O, S, ó -C(O)NR₆-, en donde R₆ es alquilo, o aralquilo;

p es un entero de 1 a 5;

Q es un enlace, en el entendido de que Z no es un enlace cuando p es 1; ó

Q es -O(CH₂)_r-, ó -S(CH₂)_r-, en donde r es cero; ó

Q es -C(O)- ó -C(O)NR₆-, en donde R₆ es hidrógeno, alquilo opcionalmente, cicloalquilo, heteroarilo, aralquilo, o heteroaralquilo; o

Q es -NR₆-, -NR₆C(O)-, -NR₆C(O)NH-, ó -NR₆C(O)O-, en el entendido de que p no es 1;

W es cicloalquilo, arilo, o heterociclilo; ó

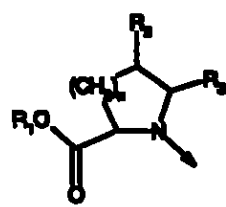
W y R₆, tomados junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros, que opcionalmente puede estar sustituido o puede contener otro átomo heterogéneo seleccionado a partir de oxígeno, nitrógeno, y azufre;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos.

Se prefieren más los compuestos de la fórmula IA, en donde:

L es un radical

25



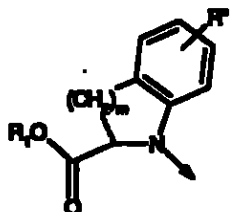
en donde R_1 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R_2 y R_3 son hidrógeno;

n es cero ó un entero de 1 a 2; ó

L es un radical

5



10 en donde R_1 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R'' es hidrógeno;

m es un entero de 1 a 2;

R es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

15 R' es hidrógeno;

Z es un enlace, O, ó S;

p es un entero de 1 a 5;

Q es un enlace, en el entendido de que Z no es un enlace cuando p es 1; ó

20 Q es O, S, ó $-C(O)NR_6-$, en donde R_6 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, o cicloalquilo; ó

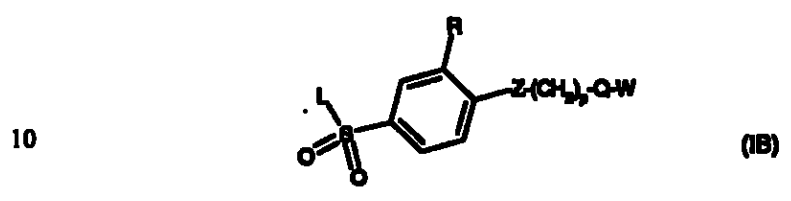
Q es $-NR_6-$, $-NR_6C(O)NH-$, ó $-NR_6C(O)O-$, en donde R_6 es hidrógeno, alquilo, o aralquilo, en el entendido de que p no es 1;

W es cicloalquilo, arilo, o heterociclilo; ó

25 W y R_6 , tomados junto con el átomo de nitrógeno con el que

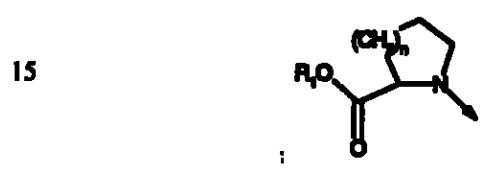
están unidos, forman un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros, que
opcionalmente puede estar sustituido o puede contener otro átomo
heterogéneo seleccionado a partir de oxígeno, nitrógeno, y azufre;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero
5 óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los
mismos.

Se prefieren más los compuestos de la fórmula:



en donde:

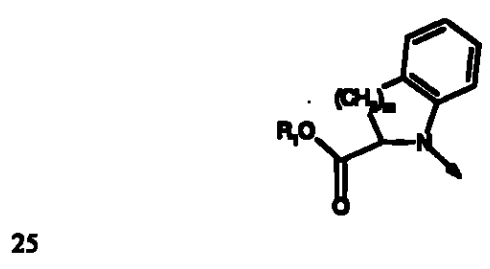
L es un radical



en donde R₁ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

n es cero ó 1; ó

20 L es un radical



en donde R_1 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

m es 1;

R es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

5 Z es un enlace, O, ó S;

p es un entero de 1 a 5;

Q es un enlace, en el entendido de que Z no es un enlace cuando p es 1; ó

10 Q es O, S, ó $-C(O)NR_6-$, en donde R_6 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, ó cicloalquilo; ó

Q es $-NR_6-$, $-NR_6C(O)NH-$, ó $-NR_6C(O)O-$, en donde R_6 es hidrógeno, alquilo o aralquilo, en el entendido de que p no es 1;

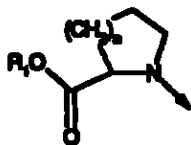
W es cicloalquilo, arilo ó heterociclilo; ó

15 W y R_6 , tomados junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros, que opcionalmente puede estar sustituido o puede contener otro átomo heterogéneo seleccionado a partir de oxígeno, nitrógeno, y azufre; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los
20 mismos.

Además se prefieren los compuestos de la fórmula IB, en donde:

L es un radical

25



en donde R_1 es hidrógeno; y n es cero ó 1;

R es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido; o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

Z es un enlace, O ó S;

5 p es un entero de 1 a 4;

Q es un enlace, en el entendido de que Z no es un enlace cuando p es 1; ó

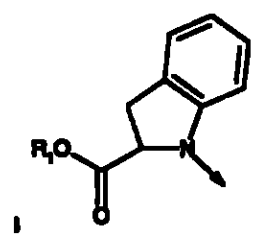
Q es O ó S;

W es arilo o heterociclilo;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos.

Además se prefieren también los compuestos de la fórmula IB, en donde:

15 L es un radical



20 en donde R_1 es hidrógeno;

R es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

Z es un enlace, O, ó S;

p es un entero de 1 a 4;

25 Q es un enlace, en el entendido de que Z no es un enlace

cuando p es 1; ó

Q es O ó S;

W es arilo o heterociclilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero
5 óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los
mismos.

Además también se prefieren los compuestos de la fórmula IB,
en donde el centro asimétrico en el radical L está en la configuración
(R); o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 Además se prefieren también los compuestos de la fórmula IB,
designados como el grupo A, en donde:

R₁ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono
opcionalmente sustituido, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

15 Z es O ó S;

p es 2;

Q es -NR₆-, en donde R₆ es alquilo inferior;

W es arilo o heterociclilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero
20 óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los
mismos.

Se prefieren los compuestos del grupo A, en donde:

R es hidrógeno, cloro, n-propilo, o metoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero
25 óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los

mismos.

Además se prefieren también los compuestos de la fórmula IB, designados como el grupo B, en donde:

R_1 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

5 R es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

Z es un enlace;

p es 2;

10 Q es $-C(O)NR_8-$, en donde R_8 es alquilo opcionalmente sustituido;

W es arilo o heterociclilo; ó

W y R_8 , tomados junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros, que opcionalmente puede estar sustituido o puede contener otro átomo
15 heterogéneo seleccionado a partir de oxígeno, nitrógeno, y azufre;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos.

Se prefieren los compuestos del grupo B, en donde:

20 R es hidrógeno, cloro, n-propilo, o metoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos.

También se prefieren además los compuestos de la fórmula IB,
25 designados como el grupo C, en donde:

R₁ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

Z es un enlace, O ó S;

5 p es un entero de 2 a 3;

Q es O ó S;

W es arilo o heterociclilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los
10 mismos.

Se prefieren los compuestos del grupo C, en donde:

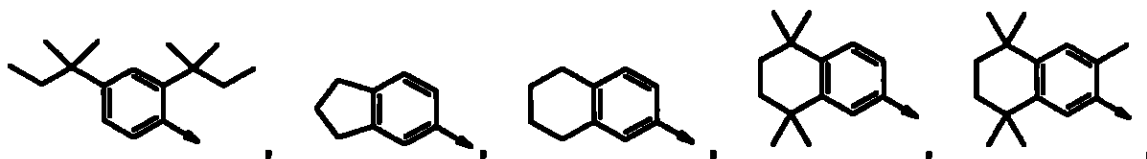
R es hidrógeno, cloro, n-propilo, o metoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los
15 mismos.

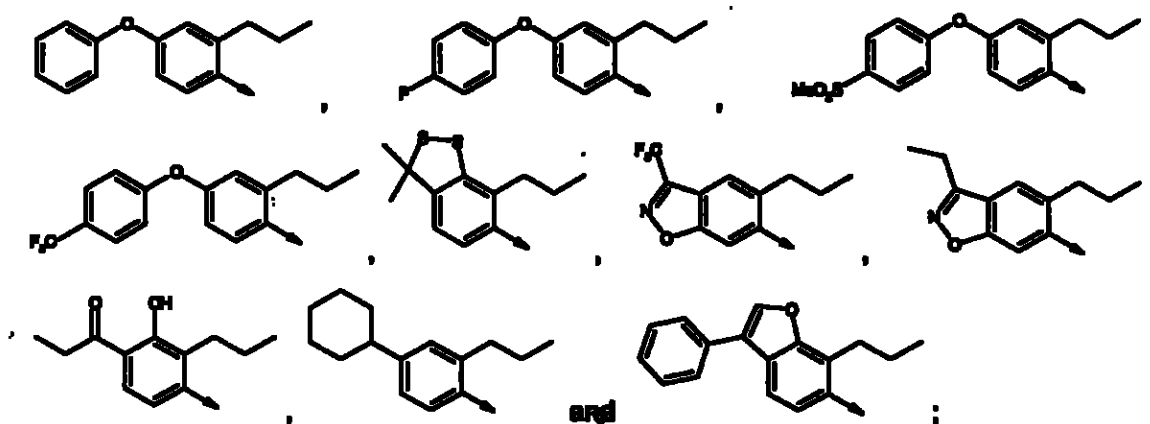
Otro grupo preferido de compuestos del grupo C, son los compuestos en donde:

W se selecciona a partir del grupo que consiste en:

20



25



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos.

Además se prefieren también los compuestos de la fórmula IB,
5 designados como el grupo D, en donde:

R_1 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

Z es O ó S;

10 p es un entero de 1 a 2;

Q es un enlace;

W es arilo o heterociclilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero óptico o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos.

15 Se prefieren los compuestos del grupo D, en donde:

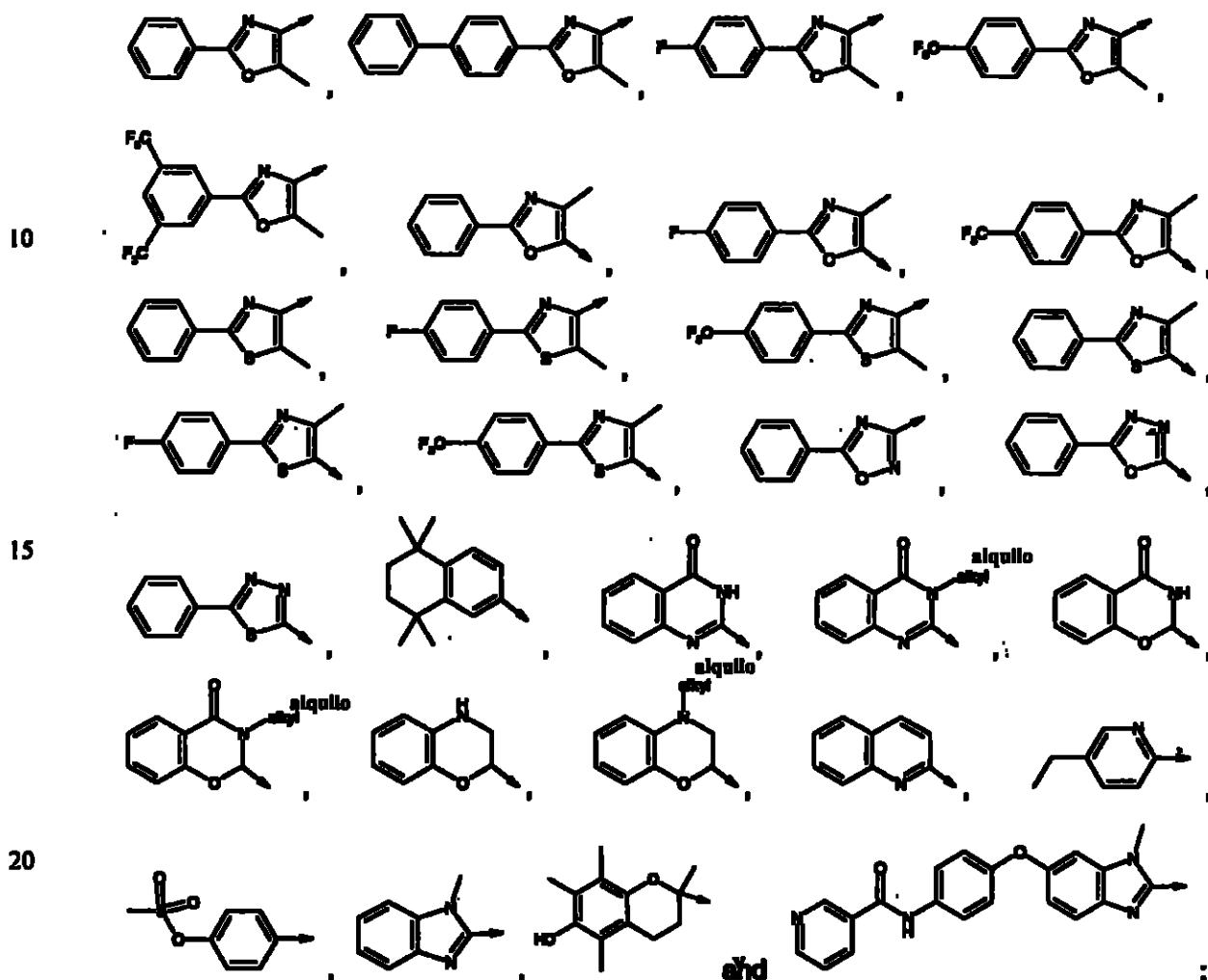
R es hidrógeno, cloro, n-propilo, o metoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero

óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos.

Otro grupo preferido de compuestos del grupo D, son los compuestos en donde:

5 W se selecciona a partir del grupo que consiste en:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero
25 óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los

Todavía otro grupo preferido de compuestos del grupo D, son también los compuestos en donde:

**5 R es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono
opcionalmente sustituido, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;**

Q es un enlace;

Chemical structures of 20 heterocyclic compounds, including various fused ring systems like naphthalene, indole, and quinoline, with different substituents and functional groups.

25 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero

óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos.

Las modalidades particulares de la invención son:

- ácido (R)-1-{4-[4-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-butoxi]-
5 bencensulfonil}-azetidin-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-{4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propoxi]-
bencensulfonil}-azetidin-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-
bencensulfonil]-azetidin-2-carboxílico;
- 10 ácido (R)-1-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-
bencensulfonil}-azetidin-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-
ilmetoxi]-bencensulfonil}-azetidin-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-{4-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-5-metil-oxazol-4-
15 ilmetoxi]-bencensulfonil}-azetidin-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-
bencensulfonil}-azetidin-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-{4-[4-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-butoxi]-
bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;
- 20 (R)-1-{4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propoxi]-bencensulfonil}-
pirrolidin-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-(4-{3-[2-propil-4-(4-trifluorometil-fenoxi)-fenoxi]-
propoxi}-bencensulfonil)-pirrolidin-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-{4-[2-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-etoxi]-
25 bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

- ácido (R)-1-(4-{2-[2-propil-4-(4-trifluorometil-fenoxi)-fenoxi]-etoxi}-bencensulfonil)-pirrolidin-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-{3-metoxi-4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propoxi]-bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;
- 5 ácido (R)-1-{3-cloro-4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propoxi]-bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-{4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propoxi]-3-propil-bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-{4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propilsulfanil]-10 bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-{4-[2-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-etilsulfanil]-bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-{4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propil]-bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;
- 15 ácido (R)-1-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-bencensulfonil]-pirrolidin-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-20 ilmetoxi]-bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-{4-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-[4-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi)-bencensulfonil]-pirrolidin-2-carboxílico;
- 25 ácido (R)-1-[3-metoxi-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-

- bencensulfonil]-pirrolidin-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-[3-cloro-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-
bencensulfonil]-pirrolidin-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-3-propil-
5 bencensulfonil]-pirrolidin-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetilsulfanil)-
bencensulfonil]-pirrolidin-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-
ilmetilsulfanil]-bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;
- 10 ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-
ilmetilsulfanil]-bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-{4-[2-(3,5-trifluorometil-fenil)-5-metil-oxazol-4-
ilmetilsulfanil]-bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-
15 bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-{3-metoxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-)-etoxi]-
bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-{3-cloro-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-
bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;
- 20 ácido (R)-1-(4-{2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-
etoxi}-bencensulfonil)-pirrolidin-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilsulfanil]-
bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-{4-[4-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-butoxi]-
25 bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;

- ácido (R)-1-{4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propoxi]-
bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-{4-[2-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-etoxi]-
bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;
- 5 ácido (R)-1-{3-metoxi-4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propoxi]-
bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-{3-cloro-4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propoxi]-
bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-
10 bencensulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-
bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-
ilmetoxi]-bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;
- 15 ácido (R)-1-{4-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-5-metil-oxazol-4-
ilmetoxi]-bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-[3-metoxi-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-
bencensulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-[3-cloro-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-
20 bencensulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-3-propil-
bencensulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetilsulfanil)-
bencensulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;
- 25 ácido (R)-1-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-

ilmetilsulfanil]-bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-

ilmetilsulfanil]-bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-5-metil-oxazol-4-

5 ilmetilsulfanil]-bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-

bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico; y

ácido (R)-1-{3-cloro-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-

bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;

10 ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-

ilmetilsulfanil]-bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-

ilmetilsulfanil]-bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un

15 enantiómero de los mismos; o una mezcla de enantiómeros de los
mismos.

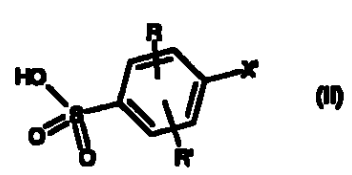
Las sales farmacéuticamente aceptables de cualesquiera
compuestos ácidos de la invención, son sales formadas con bases,
es decir, sales catiónicas, tales como sales de metales alcalinos y de
20 metales alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio,
magnesio, así como sales de amonio, tales como sales de amonio,
trimetilamonio, dietilamonio, y tris-(hidroximetil)-metilamonio.

De una manera similar, son posibles las sales de adición de
ácido, tales como de ácidos minerales, ácidos carboxílicos orgánicos
25 y sulfónicos orgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido

metansulfónico, ácido maleico, en el entendido de que un grupo básico, tal como piridilo, constituya parte de la estructura.

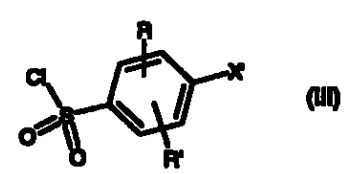
Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar empezando a partir de análogos de ácido sulfónico de la fórmula:

5



en donde R y R' tienen los significados definidos en la presente, X' representa X como se define en la presente, o X' es un grupo que se puede convertir a X. Los compuestos de la fórmula II se pueden tratar primero con un agente de cloración, tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, para formar cloruros de sulfonilo de la fórmula:

15

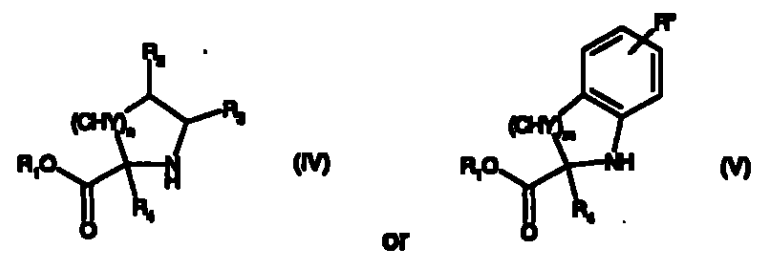


en donde R, R', y X' tienen los significados definidos anteriormente en la presente, utilizando las condiciones de reacción descritas en la presente, o utilizando condiciones bien conocidas en la materia.

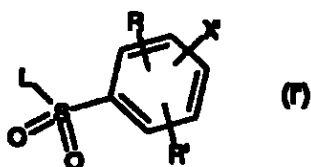
20

Los cloruros de sulfonilo de la fórmula III, en donde R, R', y X' tienen los significados definidos anteriormente en la presente, se pueden entonces hacer reaccionar con las aminas de la fórmula:

25

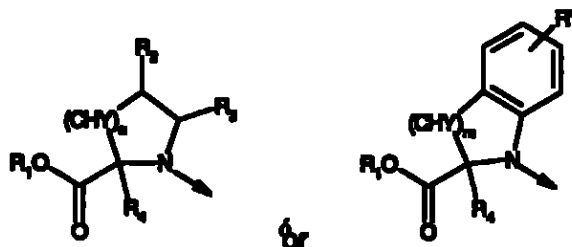


en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n , Y , R'' , y m tienen los significados definidos en la presente, en la presencia de una base, tal como trietilamina, di-isopropiletilamina, ó N-metilmorfolina, en un solvente inerte, tal como diclorometano, N,N-dimetilformamida, o tetrahidrofurano, para obtener los compuestos de la fórmula:



10

en donde R , R' , y X' tienen los significados definidos anteriormente en la presente, y L representa un radical:



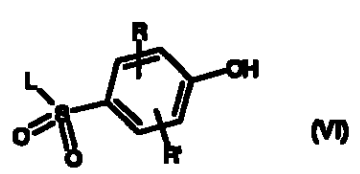
15

en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n , Y , R'' , y m tienen los significados definidos anteriormente en la presente. Las aminas de las fórmulas IV y V se pueden obtener mediante los métodos descritos en la presente o con modificaciones de los mismos, o mediante los métodos conocidos en este campo.

Los compuestos de la fórmula I', en donde X' representa X como se define en la presente, se pueden obtener a partir de los compuestos de la fórmula I' en donde X' es un grupo que se puede

25

convertir a X, utilizando los métodos descritos en la presente o modificaciones de los mismos, o utilizando los métodos bien conocidos en la materia. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula I en donde X' es benciloxi, se pueden convertir primero hasta los
5 compuestos de la fórmula:



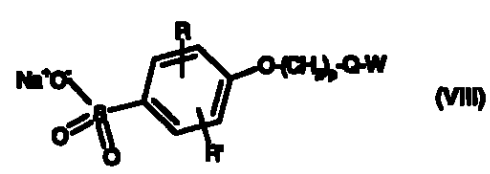
10 en donde R, R', y L tienen los significados definidos anteriormente en la presente, por ejemplo, mediante reducción con hidrógeno en la presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbón en un solvente orgánico polar, tal como acetato de etilo o etanol. Los fenoles resultantes de la fórmula VI se pueden entonces tratar con
15 un agente alquilante de la fórmula:



en donde p, Q, y W tienen los significados definidos en la presente, y Lg representa un grupo saliente, tal como bromuro, cloruro, o trifluorometansulfonato, en la presencia de una base, tal como
20 carbonato de potasio o hidruro de sodio, en un solvente inerte, tal como N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano, para formar los compuestos de la fórmula I' en donde X' es -O-(CH₂)_p-Q-W, y p, Q, y W tienen los significados definidos en la presente.

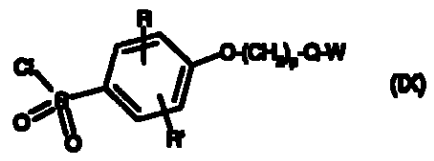
De una manera alternativa, los compuestos de la fórmula I', en
25 donde X' es -O-(CH₂)_p-Q-W, y p, Q, y W tienen los significados

definidos en la presente, se pueden obtener a partir de análogos de ácido sulfónico de la fórmula II, en donde X' es hidroxilo, y R y R' tienen los significados definidos en la presente, mediante la conversión de un compuesto de la fórmula II hasta su sal de metal
5 dialcalino, por ejemplo una sal de disodio, utilizando una base acuosa, por ejemplo hidróxido de sodio acuoso, en un solvente polar, tal como 1,4-dioxano, seguido por el tratamiento con un agente alquilante de la fórmula VII, en donde p, Q, y W tienen los significados definidos en la presente, y Lg representa un grupo saliente,
10 saliente, tal como bromuro, cloruro, o trifluorometansulfonato, para formar los compuestos de la fórmula:



15 en donde R, R', p, Q, y W tienen el significado definido en la presente.

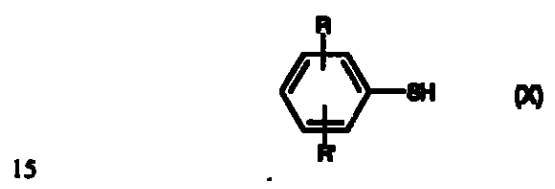
Los compuestos de la fórmula VIII, en donde R, R', p, Q, y W tienen el significado definido en la presente, se pueden tratar con un agente de cloración, tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo,
20 para proporcionar los cloruros de sulfonilo de la fórmula:



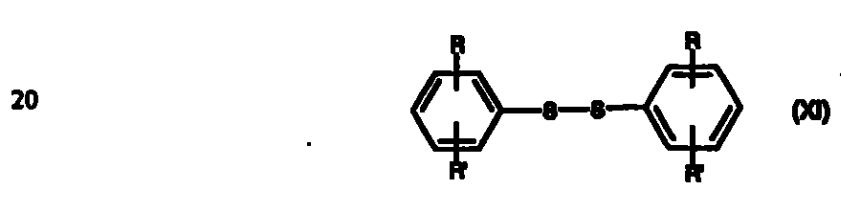
en donde R, R', p, Q, y W tienen el significado definido en la
25 presente. Los cloruros de sulfonilo de la fórmula IX se pueden hacer

reaccionar con las aminas de las fórmulas IV ó V, o sales de adición de ácido de las mismas, en donde R_1 es hidrógeno, y $R_2, R_3, n, Y, R'',$ y m tienen los significados definidos en la presente, en la presencia de una base, tal como hidróxido de sodio acuoso, en un
5 solvente polar, tal como 1,4-dioxano, para formar compuestos de la fórmula I' en donde X' es $-O-(CH_2)_p-Q-W$, y $p, Q,$ y W tienen los significados definidos en la presente.

De una manera similar, los compuestos de la fórmula I', en donde $R, R',$ y L tienen los significados definidos anteriormente en la presente, y X' es tiol, se pueden convertir hasta los compuestos de
10 la fórmula I' en donde X' es $-S-(CH_2)_p-Q-W$. Por ejemplo, los tioles de la fórmula:

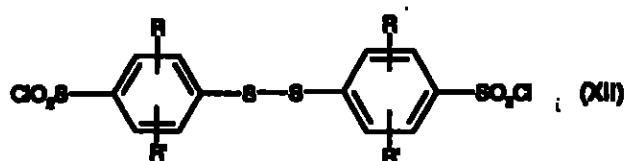


en donde R y R' tienen los significados definidos en la presente, se pueden dimerizar mediante métodos bien conocidos en la técnica, para formar los disulfuros de la fórmula:



en donde R y R' tienen los significados definidos en la presente.

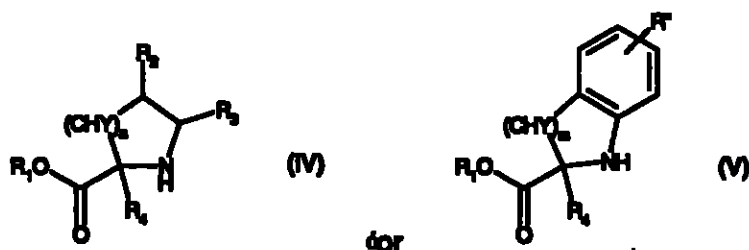
Los compuestos de la fórmula XI, en donde R y R' tienen los significados definidos en la presente, se pueden convertir hasta los
25 análogos de bis-cloruro de sulfonilo de la fórmula:



5 en donde R y R' tienen los significados definidos en la presente, mediante su tratamiento con ácido clorosulfónico en un solvente inerte, tal como diclorometano, seguido por hidrólisis básica utilizando, por ejemplo, hidróxido de sodio acuoso. Las sales de bisodio resultantes se pueden entonces tratar con un agente de
10 cloración, tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, para formar los cloruros de sulfonilo de la fórmula XII.

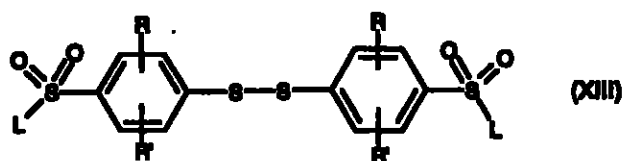
Los cloruros de sulfonilo de la fórmula XII, en donde R y R' tienen los significados definidos en la presente, se pueden hacer reaccionar con las aminas de la fórmula:

15



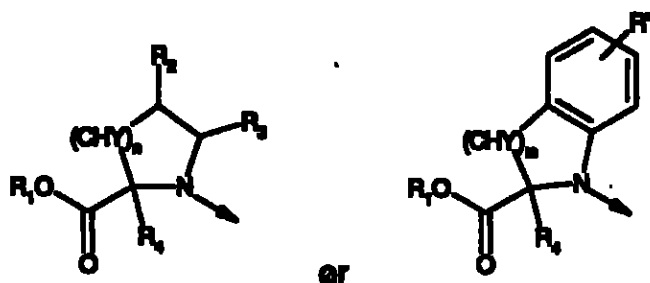
20 en donde R₁, R₂, R₃, R₄, n, Y, R', y m tienen los significados definidos en la presente, en la presencia de una base, tal como trietilamina, di-isopropiletilamina, o N-metilmorfolina, en un solvente inerte, tal como diclorometano, N,N-dimetilformamida, o tetrahidrofurano, para proporcionar los disulfuros de la fórmula:

25



en donde R y R' tienen los significados definidos anteriormente en la presente, y L representa un radical:

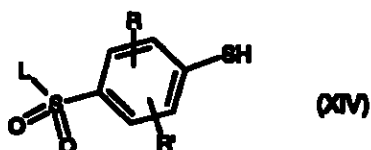
5



10 en donde R₁, R₂, R₃, R₄, n, Y, R', y m tienen los significados definidos anteriormente en la presente.

Los disulfuros de la fórmula XIII, en donde R, R', y L tienen los significados definidos en la presente, se pueden reducir hasta los tioles de la fórmula:

15



20 en donde R, R', y L tienen los significados definidos anteriormente en la presente, mediante su tratamiento con un agente reductor, tal como borohidruro de sodio o trifenilfosfina en un solvente polar, tal como etanol o tetrahidrofurano, respectivamente.

Entonces los tioles de la fórmula XIV se pueden tratar con un agente alquilante de la fórmula:

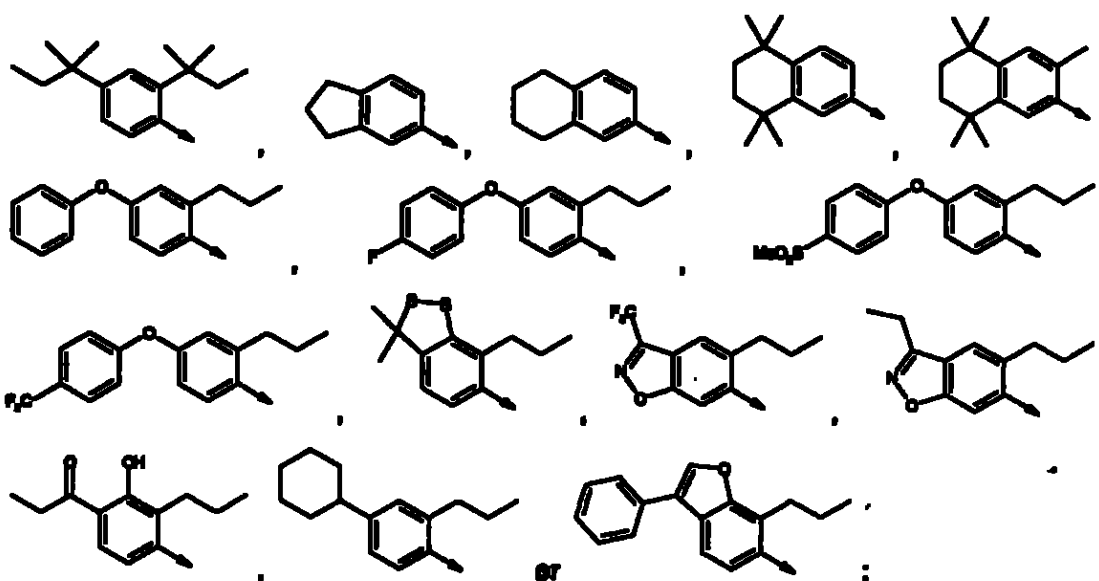


25 en donde p, Q, y W tienen los significados definidos en la presente,

y Lg representa un grupo saliente, tal como bromuro, cloruro, o trifluorometansulfonato, en la presencia de una base, tal como carbonato de potasio o hidruro de sodio, en un solvente inerte, tal como N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano, para formar los
 5 compuestos de la fórmula I', en donde X' es $-S-(CH_2)_p-Q-W$, y p, Q, y W tienen los significados definidos en la presente.

De preferencia, el agente alquilante de la fórmula VII se selecciona a partir de un grupo en donde p es un entero de 2 a 5, Q es O, Lg es cloruro o bromuro, y W es:

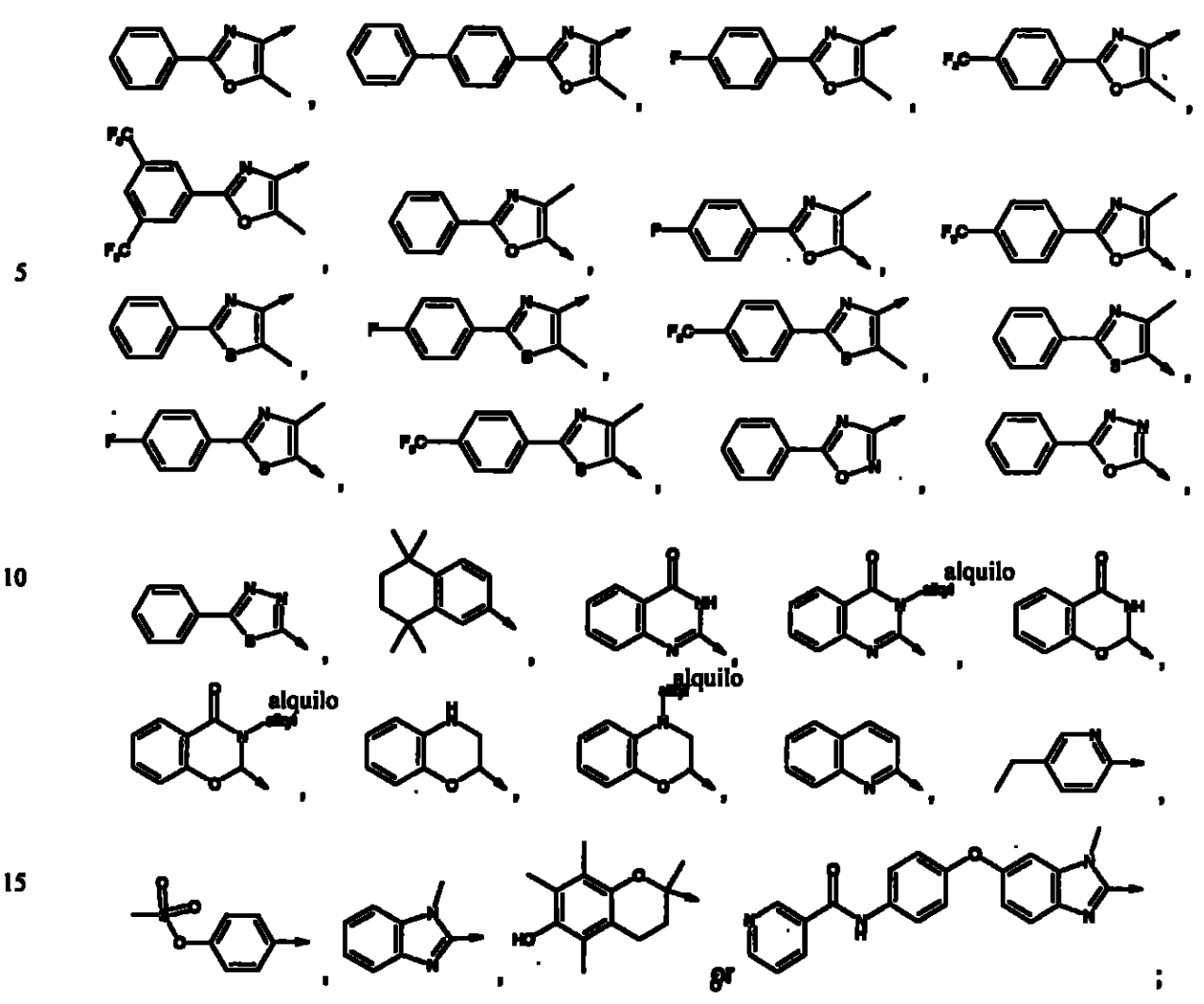
10



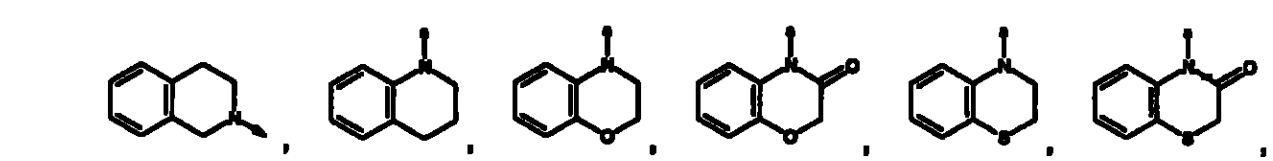
20

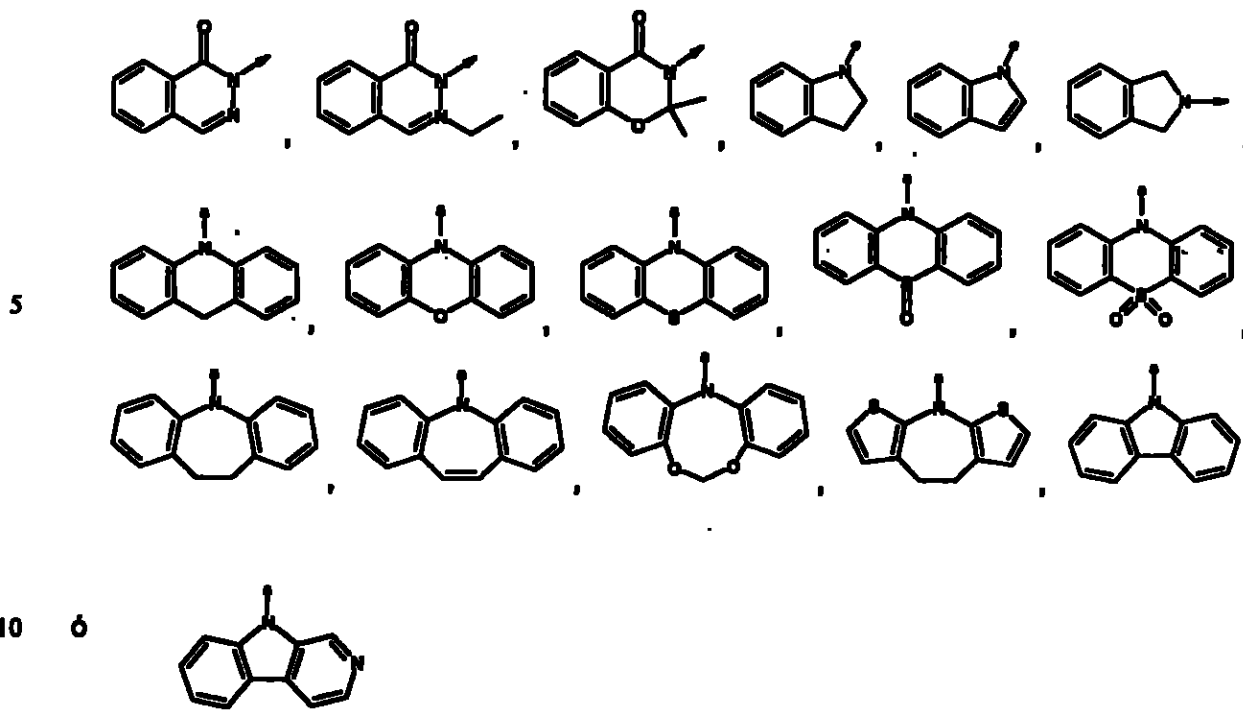
o el agente alquilante de la fórmula VII se selecciona a partir de un grupo en donde p es de 1 a 2, Q es un enlace, Lg es cloruro o bromuro, y W es:

25



o el agente alquilante de la fórmula VII se selecciona a partir de un
20 grupo en donde p es 2, Q es un enlace, Lg es cloruro o bromuro, y W
es:

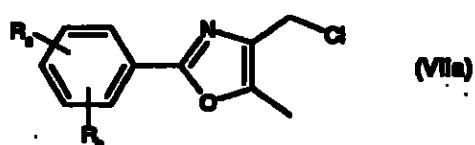




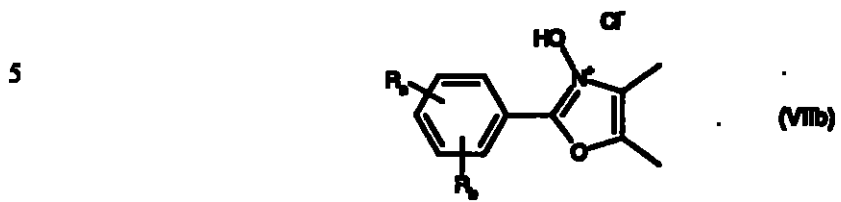
Los agentes alquilantes de la fórmula VII se pueden preparar utilizando los métodos descritos en la presente o modificaciones de los mismos, o utilizando los métodos conocidos en la materia, por ejemplo, los 4-clorometil-5-metil-2-feniloxazol y 4-clorometil-5-metil-2-[4-(trifluorometil)-fenil]-oxazol, se pueden preparar utilizando los métodos descritos en la Solicitud de Patente Internacional del TCP Número WO 00/64888, o de acuerdo con *J. Med. Chem.*, Volumen 43, páginas 995-1010 (2000). El 1-(3-bromopropoxi)-4-fenoxi-2-propilbenceno, se puede preparar como se describe en la Solicitud de Patente Internacional del TCP Número WO 00/78312.

De preferencia, los agentes alquilantes de la fórmula VII, que tienen la fórmula:

25



en donde R_a y R_b son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, o arilo, se pueden preparar mediante el tratamiento de un compuesto de la fórmula:

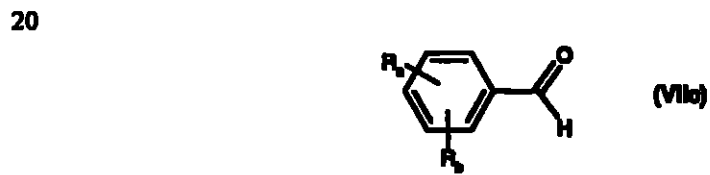


en donde R_a y R_b tienen los significados definidos para la fórmula VIIa, con un agente de cloración, tal como oxiclورو de fósforo (POCl₃), en acetonitrilo. Es esencial que la reacción se realice en acetonitrilo, con el objeto de obtener los agentes alquilantes de la fórmula VIIa en un alto rendimiento químico y pureza, es decir, los agentes alquilantes de la fórmula VIIa se obtienen de acuerdo con el presente método en una alta regioselectividad, de preferencia en una selectividad mayor al 99 por ciento. La cloración de preferencia se conduce a una temperatura ambiental, por ejemplo a la temperatura a la temperatura de la habitación.

10

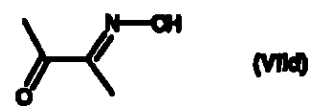
15

Los compuestos de la fórmula VIIb se pueden preparar mediante la condensación de un aldehído de la fórmula:



en donde R_a y R_b tienen los significados definidos para la fórmula VIIb, con mono-oxima de 2,3-butadiona de la fórmula:

25



en la presencia de un catalizador de ácido, tal como ácido
 5 clorhídrico gaseoso, y un solvente orgánico, tal como acetato de
 etilo o ácido acético, de preferencia ácido acético glacial, para
 proporcionar los compuestos de la fórmula VIIb en donde R_a y R_b
 tienen los significados definidos anteriormente en la presente.

En una modalidad preferida, el agente alquilante de la fórmula
 10 VIIa es 4-clorometil-5-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-oxazol.

De una manera alternativa, los fenoles de la fórmula VI, y los
 tioles de la fórmula XIV, también se pueden hacer reaccionar con los
 alcoholes de la fórmula:



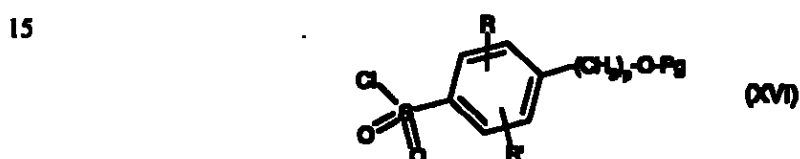
15 en donde p, Q, y W tienen los significados definidos en la presente,
 bajo condiciones de Mitsunobu, por ejemplo en la presencia de
 trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo en un solvente orgánico,
 tal como tetrahidrofurano, para proporcionar los compuestos de la
 fórmula I', en donde X' es -O-(CH₂)_p-Q-W ó -S-(CH₂)_p-Q-W,
 20 respectivamente, y p, Q, y W tienen los significados definidos en la
 presente. Los alcoholes de la fórmula VII' se pueden preparar
 mediante los métodos descritos en la presente o modificaciones de
 los mismos, o mediante los métodos bien conocidos en este campo.

Los compuestos de la fórmula I', en donde X' es -(CH₂)_p-Q-w,
 25 y p y W tienen los significados definidos en la presente, y Q

representa O ó S, se pueden obtener mediante la reacción de los compuestos de la fórmula:

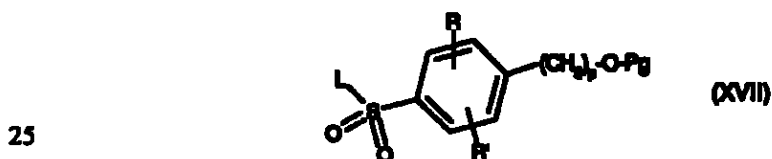


en donde R, R', y p tienen los significados definidos anteriormente en la presente, y Pg representa un grupo protector, tal como acilo, por ejemplo acetilo o alcoxi inferior-carbonilo, con ácido
10 clorosulfónico en un solvente inerte, tal como diclorometano, seguido por el tratamiento subsecuente con un agente de cloración, tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, para proporcionar los cloruros de sulfonilo de la fórmula:

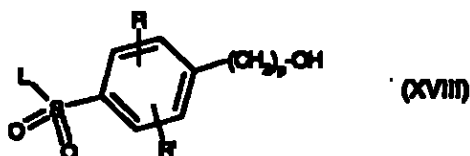


en donde R, R', p, y Pg tienen los significados definidos anteriormente en la presente.

20 Los cloruros de sulfonilo de la fórmula XVI se pueden acoplar con las aminas de la fórmula VI ó V como se describe anteriormente en la presente, para formar los compuestos de la fórmula:



en donde R, R', p, Pg, y L tienen el significado definido en la presente. La remoción subsecuente de los grupos protectores utilizando una base, por ejemplo hidróxido de sodio acuoso, en un solvente polar, tal como metanol, tetrahidrofurano, ó 1,4-dioxano, en particular cuando Pg es acetilo, proporciona los alcoholes de la fórmula:

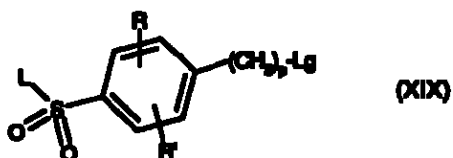


10

en donde R, R', p, y L tienen los significados definidos en la presente.

Los alcoholes de la fórmula XVIII se pueden acoplar con los fenoles de la fórmula W-OH o los tioles de la fórmula W-SH, por ejemplo, bajo condiciones de Mitsunobu, para formar los compuestos de la fórmula I', en donde R, R', y L tienen los significados definidos en la presente, y X' representa $-(CH_2)_p-Q-W$, en donde p y W tienen los significados definidos en la presente, y Q es O ó S, respectivamente.

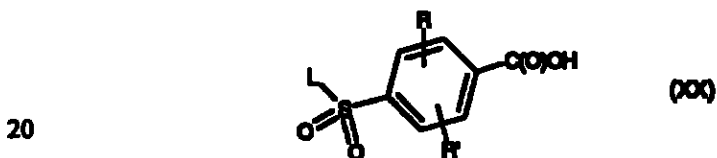
De una manera alternativa, los alcoholes de la fórmula XVIII se pueden convertir hasta los compuestos de la fórmula:



25

en donde R, R', p, y L tienen los significados definidos en la presente, y Lg representa un grupo saliente, tal como cloruro, bromuro, o trifluorosulfonato, utilizando los métodos descritos en la presente o modificaciones de los mismos, o utilizando los métodos
 5 bien conocidos en la técnica. La reacción subsecuente con los fenoles de la fórmula W-OH, o los tioles de la fórmula W-SH, en la presencia de una base, tal como carbonato de potasio; o hidruro de sodio en un solvente inerte, tal como N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano, proporciona los compuestos de la fórmula I', en
 10 donde R, R', y L tienen los significados definidos en la presente, y X' representa $-(CH_2)_p-Q-W$, en donde p y W tienen los significados definidos en la presente, y Q es O ó S, respectivamente.

Los compuestos de la fórmula I', en donde R, R', y L tienen los significados definidos en la presente, y X' representa $-C(O)NR_5-(CH_2)_p-Q-W$, y R₅, p, Q, y W tienen los significados definidos en la
 15 presente, se pueden preparar mediante la reacción de un derivado activado de un ácido carboxílico de la fórmula:

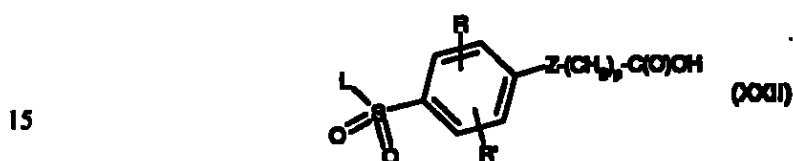


en donde R, R', y L tienen los significados definidos en la presente, y R₁ es alquilo opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo, aralquilo, o cicloalquilo, con las aminas o sales de adición de ácido de los
 25 mismos, de la fórmula:



en donde R_s , p , Q , y W tienen los significados definidos en la presente. Los ácidos carboxílicos de la fórmula XX y las aminas de la fórmula XXI, se pueden preparar utilizando los métodos descritos en la presente, o modificaciones de los mismos, o utilizando los métodos conocidos en este campo.

De una manera similar, los compuestos de la fórmula I', en donde R , R' , y L tienen los significados definidos en la presente, y X' representa $-Z-(CH_2)_p-C(O)NR_s-W$, y Z , p , R_s , y W tienen los significados definidos en la presente, se pueden preparar mediante la reacción de un derivado activado de un ácido carboxílico de la fórmula:



en donde R , R' , L , Z , y p tienen los significados definidos en la presente, y R_s es alquilo opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo, aralquilo, o cicloalquilo, con las aminas o sales de adición de ácido de las mismas, de la fórmula:



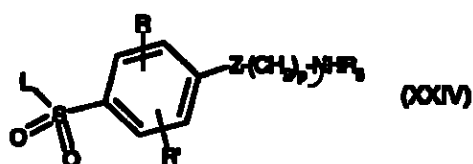
en donde R_s y W tienen los significados definidos en la presente. Los ácidos carboxílicos de la fórmula XXII, y las aminas de la fórmula XXIII, se pueden preparar utilizando los métodos descritos en la presente, o modificaciones de los mismos, o utilizando los métodos

conocidos en la materia.

En los procesos citados en la presente, los derivados activados de los ácidos carboxílicos, por ejemplo aquellos de las fórmulas XX y XXII, incluyen cloruros, bromuros, y fluoruros de ácido, anhídridos mixtos, ésteres de alquilo inferior y ésteres activados de los mismos, y aductos formados con agentes de acoplamiento, tales como clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida, tetrafluoroborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, y similares. Los anhídridos mixtos son de preferencia aquellos a partir de ácido pivalico, o hemiésteres de alquilo inferior de los ácidos carbónicos, tales como análogos de etilo o isobutilo. Los ésteres activados incluyen, por ejemplo, ésteres de succinimido, ftalimido, o 4-nitrofenilo. La reacción de un derivado activado de un ácido carboxílico, por ejemplo, aquellos de las fórmulas XX ó XXII, con una amina, por ejemplo aquellas de las fórmulas XXI ó XXIII, respectivamente, se puede realizar en la presencia de una base, tal como trietilamina, di-isopropiletilamina, ó N-metilmorfolina, en un solvente inerte, tal como diclorometano, N,N-dimetilformamida, o tetrahidrofurano. Los ácidos carboxílicos de las fórmulas XX y XXII se pueden convertir hasta sus derivados activados utilizando los métodos descritos en la presente o en la técnica.

Los compuestos de la fórmula I', en donde R, R', y L tienen los significados definidos en la presente, y X' representa $-Z-(CH_2)_p-NR_5C(O)-W$, $-Z-(CH_2)_p-NR_5C(O)NH-W$, ó $-Z-(CH_2)_p-NR_5C(O)O-W$, y Z,

p, R₆ y W tienen los significados definidos en la presente, se pueden obtener mediante la reacción de las aminas de la fórmula:



en donde R, R', Z, p, R₆, y L tienen los significados definidos en la presente, y R₁ es alquilo opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo, aralquilo, o cicloalquilo, con un agente de N-derivatización, tal como un derivado de ácido carboxílico activado, un isocianato, o un cloroformiato, respectivamente, en la presencia de una base, tal como trietilamina, di-isopropiletilamina, ó N-metilmorfolina, en un solvente inerte, tal como diclorometano, N,N-dimetilformamida, o tetrahidrofurano. Las aminas de la fórmula XXIV se pueden preparar utilizando los métodos descritos en la presente o modificaciones de los mismos, o utilizando los métodos conocidos en la materia.

Los compuestos de la fórmula I', en donde R, R', L y X' tienen los significados definidos en la presente, y R₁ es alquilo opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo, aralquilo, o cicloalquilo, se pueden convertir hasta los compuestos de la fórmula I', en donde R₁ es hidrógeno, utilizando las condiciones de reacción descritas en la presente, o modificaciones de las mismas, o utilizando los métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, los compuestos de la fórmula I' en donde R₁ es alquilo inferior, tal como metilo ó etilo; se pueden tratar con una base acuosa, tal como hidróxido de sodio o de

potasio; en un solvente polar, tal como metanol, etanol, 1,4-dioxano, o tetrahidrofurano, para proporcionar los compuestos de la fórmula I', en donde R, R', L, y X' tienen los significados definidos en la presente, y R₁ es hidrógeno.

5 Los compuestos de partida y los intermediarios que se convierten hasta los compuestos de la invención de una manera descrita en la presente, los grupos funcionales presentes, tales como los grupos amino, tiol, carboxilo, e hidroxilo, opcionalmente se protegen mediante grupos protectores convencionales que son
10 comunes en la química orgánica de preparación. Los grupos amino, tiol, carboxilo, e hidroxilo protegidos, son aquellos que se pueden convertir bajo condiciones ligeras en los grupos amino, tiol, carboxilo, e hidroxilo libres, sin que se destruya la estructura base molecular, o sin que tengan lugar otras reacciones secundarias
15 indeseadas.

El propósito de introducir grupos protectores es proteger a los grupos funcionales de las reacciones indeseadas con componentes de reacción bajo las condiciones utilizadas para llevar a cabo una transformación química deseada. La necesidad y la elección de los
20 grupos protectores para una reacción particular es conocida por los expertos en este campo, y depende de la naturaleza del grupo funcional que se vaya a proteger (grupo hidroxilo, grupo amino, etcétera), de la estructura y estabilidad de la molécula de la que el sustituyente sea una parte, y de las condiciones de reacción.

25 Los grupos protectores bien conocidos que satisfacen estas

condiciones, y su introducción y remoción, se describen, por ejemplo, en McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres, NY (1973); y Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., NY (1999).

5 Las reacciones anteriormente mencionadas se llevan a cabo de acuerdo con los métodos convencionales, en la presencia o en ausencia de un diluyente, de preferencia los que sean inertes para los reactivos y que sean solventes de los mismos, o catalizadores, condensando estos otros agentes respectivamente, y/o atmósferas
10 inertes, a bajas temperaturas, a temperatura ambiente, o a temperaturas elevadas (de preferencia en o cerca del punto de ebullición de los solventes utilizados), y a presión atmosférica o superatmosférica. Los solventes, catalizadores, y condiciones de reacción preferidos se estipulan en los ejemplos ilustrativos
15 adjuntos.

La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en donde se utiliza un producto intermediario que se pueda obtener en cualquier etapa de los mismos como material de partida, y se llevan a cabo los pasos restantes, o en
20 donde se forman los materiales de partida *in situ* bajo las condiciones de reacción, o en donde se utilizan los componentes de la reacción en la forma de sus sales o antípodas ópticamente puros.

Los compuestos de la invención y los intermediarios también se pueden convertir unos en otros de acuerdo con los métodos
25 generalmente conocidos por sí mismos.

La invención también se refiere a cualesquiera materiales de partida novedosos y procesos para su fabricación.

Dependiendo de la elección de los materiales de partida y de los métodos, los compuestos pueden estar en la forma de uno de los posibles isómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (cis ó trans), isómeros ópticos (antípodos), racematos, o mezclas de los mismos. Los isómeros posibles o mezclas de los mismos anteriormente mencionados, están dentro del alcance de esta invención.

10 Cualesquiera mezclas de isómeros resultantes se pueden separar con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros, diastereoisómeros, racematos, por ejemplo mediante cromatografía y/o cristalización fraccionaria.

15 Cualesquiera racematos resultantes de los productos finales o de los intermediarios, se pueden resolver en los antípodos ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo mediante la separación de las sales diaestereoisoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o una base ópticamente activos, y liberando el compuesto
20 ácido o básico ópticamente activo. De esta manera se pueden resolver los intermediarios del ácido carboxílico en sus antípodos ópticos, por ejemplo, mediante cristalización fraccionaria de las sales de D- ó L-(alfa-metilbencilamina, cinconidina, cinconina, quinina, quinidina, efedrina, deshidroabietilamina, brucina, o
25 estricnina). Los productos racémicos también se pueden resolver

mediante cromatografía quiral, por ejemplo cromatografía de líquidos a alta presión utilizando un adsorbente quiral.

Finalmente, los compuestos de la invención se obtienen en la forma libre, o bien como una sal de los mismos, si están presentes
5 grupos formadores.

Los compuestos ácidos de la invención se pueden convertir en sales con bases farmacéuticamente aceptables, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino acuoso, convenientemente en la presencia de un solvente etéreo o alcohólico, tal como alcohol
10 inferior. A partir de las soluciones de este último, las sales se pueden precipitar con éteres, por ejemplo dietiléter. Las sales resultantes se pueden convertir en los compuestos libres mediante su tratamiento con ácidos. Estas u otras sales también se pueden utilizar para la purificación de los compuestos obtenidos.

15 Los compuestos de la invención que tienen grupos básicos, se pueden convertir en sales de adición de ácido, en especial sales farmacéuticamente aceptables. Estas se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos, tales como ácidos minerales, por ejemplo ácido sulfúrico, un ácido fosfórico o halohídrico; o con ácidos carboxílicos
20 orgánicos, tales como ácidos alcancarboxílicos (de 1 a 4 átomos de carbono), que, por ejemplo, estén insustituídos o sustituidos por halógeno, por ejemplo, ácido acético, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo ácido oxálico, succínico, maleico, o fumárico, tales como ácidos
25 hidroxicarboxílicos, por ejemplo ácido glicólico, láctico, málico,

tartárico, o cítrico, tales como aminoácidos, por ejemplo ácido aspártico o glutámico; o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alquil(de 1 a 4 átomos de carbono)-sulfónicos, por ejemplo ácido metansulfónico; o ácidos arilsulfónicos que estén insustituídos o sustituidos, por ejemplo por halógeno. Se prefieren las sales formadas con ácido clorhídrico, ácido metansulfónico, y ácido maleico.

En vista de la estrecha relación entre los compuestos libres y los compuestos en la forma de sus sales, siempre que se haga referencia a un compuesto en este contexto, también se pretende una sal correspondiente, en el entendido de que sea posible o apropiada de acuerdo con las circunstancias.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o pueden incluir otros solventes utilizados para su cristalización.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, son aquellas adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal, transdérmica, y parenteral a mamíferos, incluyendo el hombre, para el tratamiento de condiciones mediadas por los receptores PPAR, en particular PPAR α y PPAR γ . Estas condiciones incluyen las condiciones mencionadas posteriormente en la presente con respecto al tratamiento para el que se pueden emplear los compuestos de la presente invención. Estas composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad efectiva de un compuesto farmacológicamente activo de la presente invención, solo o en

combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos farmacológicamente activos de la invención se pueden emplear en la fabricación de composiciones farmacéuticas que comprendan una cantidad efectiva de los mismos en conjunto o
5 mezclados con excipientes o vehículos adecuados para aplicación enteral o parenteral. Estas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes, o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica, y/o reguladores del
10 pH. En adición, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación, o recubrimiento, respectivamente, y contienen de aproximadamente el 0.1 al 75 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 1 al 50
15 por ciento del ingrediente activo.

Las formulaciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo. Los vehículos convenientes incluyen solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al
20 paso a través de la piel del huésped. De una manera característica, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene al compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto de la piel del
25 huésped a una velocidad controlada y previamente determinada

durante un periodo de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel.

Las formulaciones farmacéuticas contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención como se define anteriormente, solo o en combinación con otro agente terapéutico, por ejemplo, cada uno en una dosis terapéutica efectiva, como se reporta en la técnica. Estos agentes terapéuticos incluyen insulina, derivados de insulina, y miméticos; secretagogos de insulina, tales como sulfonilureas, por ejemplo Glipizida y Amarilo; ligandos del receptor de sulfonilurea insulínotropicos, tales como meglitinidas, por ejemplo nateglinida y repaglinida; sensibilizantes de insulina, tales como inhibidores de fosfatasa-1B de proteína tirosina (PTP-1B), inhibidores de GSK3 (cinasa-3 de sintasa-glicógeno), o ligandos de RXR; biguanidas, tales como metformina; inhibidores de alfa-glucosidasa, tales como acarbosa; GLP-1 (péptido-1 tipo glucagon), análogos de GLP-1, tales como Exendin-4, y miméticos de GLP-1; inhibidores de DPPIV (dipeptidil-peptidasa IV), por ejemplo isoleucina-tiazolidida; DPP728 y LAF237, agentes hipolipidémicos, tales como inhibidores de reductasa de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA), por ejemplo lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, fluindostatina, y rivastatina; inhibidores de sintasa de escualeno ó FXR (receptor X del hígado), y ligandos de LXR (receptor X farnesoide), colestiramina, fibratos, ácido nicotínico, y aspirina. Un

compuesto de la presente invención se puede administrar ya sea de una manera simultánea, antes, o después del otro ingrediente activo, ya sea por separado por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma formulación farmacéutica.

5 Una dosificación unitaria para un mamífero de aproximadamente 50 a 70 kilogramos, puede contener entre aproximadamente 1 miligramo y 1,000 miligramos, convenientemente entre aproximadamente 5 y 500 miligramos del ingrediente activo. La dosificación terapéuticamente efectiva del compuesto activo depende
10 de la especie de animal de sangre caliente (mamífero), del peso corporal, de la edad y condición individual, de la forma de administración, y del compuesto involucrado.

Los compuestos de la presente invención se enlazan con los receptores PPAR, y por lo tanto, se pueden emplear para el
15 tratamiento de condiciones mediadas por los PPARs, en particular PPAR α y PPAR γ . Por consiguiente, estos compuestos se pueden emplear para el tratamiento de dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesteremia, aterosclerosis, hipertrigliceridemia, insuficiencia cardíaca, infarto del miocardio, enfermedades vasculares,
20 enfermedades cardiovasculares, hipertensión, obesidad, inflamación, artritis, cáncer, enfermedad de Alzheimer, desórdenes de la piel, enfermedades respiratorias, desórdenes oftálmicos, IBDs (enfermedad de intestino irritable), colitis ulcerativa, y enfermedad de Crohn. En particular, los compuestos de la presente invención se
25 pueden emplear en mamíferos como agentes hipoglicémicos para el

tratamiento y la prevención de condiciones en donde se implique una tolerancia deteriorada a la glucosa, hiperglicemia, y resistencia a la insulina, tales como diabetes tipo 1 y tipo 2, y Síndrome X.

Las propiedades anteriormente mencionadas se pueden
5 demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo*, utilizando convenientemente mamíferos, por ejemplo ratones, ratas, perros, monos, y órganos aislados, tejidos, y preparaciones de los mismos. Estos compuestos se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo de preferencia soluciones acuosas, e *in vivo*, ya sea enteralmente,
10 parenteralmente, de una manera conveniente intravenosamente, por ejemplo como una suspensión o en una solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede ser de concentraciones de entre aproximadamente 10^{-6} molar y 10^{-10} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo*, dependiendo de la vía de
15 administración, puede ser de entre aproximadamente 1 y 500 miligramos/kilogramo, de preferencia de entre aproximadamente 5 y 100 miligramos/kilogramo.

Los compuestos de la invención se enlazan con los receptores PPAR α y PPAR γ , y por consiguiente, se pueden emplear como
20 agonistas dobles de los receptores PPAR α y PPAR γ en mamíferos.

La actividad de un compuesto de conformidad con la invención, se puede evaluar mediante los siguientes métodos, o mediante los métodos bien descritos en la materia:

El enlace funcional *in vitro* con los receptores PPAR α , PPAR δ ,
25 y PPAR γ , se determina como sigue:

Los ensayos de enlace funcional para los receptores PPAR α , PPAR δ , y PPAR γ , son una variación del ensayo del ligando del receptor dependiente del coactivador (CARLA) (ver Krey y colaboradores, "Fatty Acids, Eicosanoids, and Hypolipidemic Agents Identified as Ligands of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors by Coactivator-Dependent Receptor Ligand Assay", *Molecular Endocrinology*, volumen 11, páginas 779-791 (1997)). Los presentes ensayos CARLA utilizan un método de detección TR-FRET previamente revisado (ver Hemmila, "LANCE: Homogeneous Assay Platform for HTS", *J. Biomol. Screening*, volumen 4, páginas 303-307 (1999); Mathis, "HTRF Technology", *J. Biomol. Screening*, volumen 4, páginas 309-313 (1999)). Todos los ensayos incluyeron 3 nM de las proteínas de fusión de glutatona-S-transferasa (GST), del dominio de enlace de ligando hPPAR α (LBD) (aminoácidos 167-468) (GST-hPPAR α LBD), GST-hPPAR δ LBD (aminoácidos 139-442), ó GST-hPPAR γ LBD (aminoácidos 175-476); anticuerpo anti-GST marcado con Eu 3 nM (Wallac); péptido coactivador-1 del receptor esteroide biotinilado 30 nM (SRC-1) (péptido biotinilado N-terminal, CPSSHSSL TERHKILHRLLEGGSPS, derivado a partir de los aminoácidos 676-700 de SRC-1); y alofococianina marcada con estreptavidina 10 nM (APC; Proxima). El enlace de un ligando con un LBD de PPAR, altera la conformación del dominio de enlace de ligando, y permite que se enlace el péptido SRC-1 biotinilado. Esto lleva al anticuerpo anti-GST marcado con Eu y a la APC marcada con estreptavidina hasta una estrecha proximidad, facilitando de esta manera la transferencia

de energía de fluorescencia.

El péptido SRC-1 biotinilado se prepara mediante métodos sintéticos de péptidos en fase sólida convencionales. Los dominios de enlace de ligando GST-PPAR se expresan en los vectores pGEX 5 (Amersham Pharmacia) en *E. coli* cepa BL21 (DE3), utilizando condiciones de expresión convencionales a 18°C. En algunos casos, los dominios de enlace de ligando GST-PPAR se coexpresan con groESL. Las proteínas de fusión GST se purifican sobre columnas de afinidad de glutatióna-sefarosa (Amersham Pharmacia) utilizando el 10 método descrito por el fabricante. El regulador de ensayo contuvo Tris 50 mM, pH de 7.4, KCl 50 mM, BSA al 0.1 por ciento, y DTT 1 mM (ditioeritritol). El ensayo se lleva a cabo en placas de 96 pozos de media área negra en un volumen final de 25 microlitros. Después de mezclar todos los componentes, la mezcla de reacción reposa 15 durante 3 horas a temperatura ambiente, antes de leer la señal de TR-FRET (Transferencia de Energía de Resonancia de Fluorescencia Resuelta en el Tiempo) en un lector de placas Wallac Victor 2 (midiendo la proporción de las señales a 665 nM y a 620 nM). Los valores EC₅₀ se estiman con el programa XLFit agregado a Excel (ID 20 Business Solutions, Guildford, Surrey, Reino Unido), utilizando una ecuación logística de cuatro parámetros.

La actividad reductora de glucosa e insulina *in vivo* se puede evaluar como sigue:

Los ratones C57BL ob/ob machos adultos (Jackson Lab, Bar 25 Harbor, ME) en la edad de 11 semanas, se alojan en seis por jaula

en una habitación de ciclo de luz invertido (luz de 6:00 p.m. a 6:00 a.m.), y se les da acceso a alimento para roedores Purina y al agua al gusto. En el día 1, se toman muestras de sangre de la cola a las 8:00 a.m., y se determinan los niveles de glucosa en plasma. Los
5 animales se asignan aleatoriamente a los grupos de control y del compuesto. Se cotejaron los promedios de los valores de glucosa en plasma de los grupos. Luego se dosifican oralmente los animales con vehículo (carboximetilcelulosa al 0.5 por ciento con Tween 80 al 0.2 por ciento) o con los compuestos (a 30 miligramos/kilogramo) en
10 vehículo. Los ratones se dosifican diariamente durante un total de 3 días. En el día 4, se toman muestras de sangre basal. Las muestras de plasma se analizan para determinar las concentraciones de glucosa utilizando un Analizador de Bioquímica de Canal Doble YSI2700 (Yellow Springs Instrument Co., Yellow Springs, OH), y las
15 concentraciones de insulina utilizando un ensayo ELISA.

Ilustrando la invención, el compuesto del Ejemplo 1 demuestra una EC_{50} de aproximadamente 27 nM en el ensayo de enlace del receptor $PPAR\alpha$, una EC_{50} de aproximadamente 23 nM en el ensayo de enlace del receptor $PPAR\gamma$, y una EC_{50} de aproximadamente 173
20 nM en el ensayo de enlace del receptor $PPAR\delta$; el compuesto del Ejemplo 5-10 demuestra una EC_{50} de aproximadamente 3 nM en el ensayo de enlace del receptor $PPAR\alpha$, una EC_{50} de aproximadamente 3 nM en el ensayo de enlace del receptor $PPAR\gamma$, y una EC_{50} de aproximadamente 1,250 nM en el ensayo de enlace del receptor
25 $PPAR\delta$; y el compuesto del Ejemplo 6-39 demuestra una EC_{50} de

aproximadamente 7 nM en el ensayo de enlace del receptor PPAR α , una EC₅₀ de aproximadamente 2 nM en el ensayo de enlace del receptor PPAR γ , y una EC₅₀ de aproximadamente 1,165 nM en el ensayo de enlace del receptor PPAR δ . Adicionalmente, estos
5 compuestos reducen de una manera significativa los niveles de glucosa e insulina en suero después de 3 días con una dosificación diaria de aproximadamente 30 miligramos/kilogramo oralmente en los ratones ob/ob.

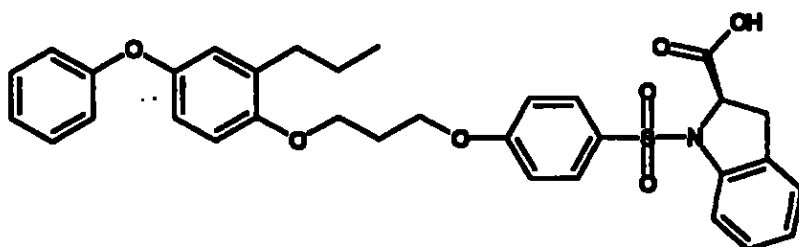
Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención, y no
10 deben interpretarse como limitaciones sobre la misma. Las temperaturas se dan en grados Centígrados. Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se realizan bajo presión reducida, de preferencia entre aproximadamente 15 y 100 mmHg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, los
15 intermediarios, y los materiales de partida, se confirma mediante métodos analíticos convencionales, por ejemplo microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo MS, IR, y RMN. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica.

20

Ejemplo 1

**Acido (R)-1-{4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propoxi]-
bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico**

25



A. Ácido (R)-1-(4-bencilloxi-bencensulfonil)-2,3-dihidro-1H-Indol-2-carboxílico

A una solución de ácido (R)-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico (2.89 gramos, 14.5 milimoles) e hidróxido de sodio 1N (37.7 mililitros, 37.7 milimoles) en agua (79 mililitros), agitándose a temperatura ambiente, se le agrega por goteo una solución de cloruro de 4-bencilloxibencensulfonilo (4.1 gramos, 14.5 milimoles) en dioxano (104 mililitros). Al terminar la adición, se supervisa el pH de la mezcla de reacción, y se mantiene entre 7 y 8 mediante la adición lenta de hidróxido de sodio acuoso 1N durante las siguientes 2 horas. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. La solución se vierte en hielo triturado, y la mezcla resultante se acidifica a un pH de 2 a 3 con ácido clorhídrico acuoso 1N (15 mililitros). El producto se extrae en diclorometano (150 mililitros dos veces). El extracto se lava con agua (150 mililitros), salmuera (150 mililitros), se seca sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO_4), se filtra, y se concentra para dar 5.5 gramos de ácido (R)-1-(4-bencilloxi-bencensulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico como un aceite: $[\text{M}+1]^+ = 410.32$, $[\text{M}-1]^- = 408.24$.

20

B. Metiléster del ácido (R)-1-(4-bencilloxi-bencensulfonil)-2,3-dihidro-1H-Indol-2-carboxílico

Una solución del compuesto del título A, ácido (R)-1-(4-bencilloxi-bencensulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico (5.55 gramos, 13.6 milimoles), y monohidrato del ácido p-toluensulfónico

25

(0.52 gramos, 2.7 milimoles) en metanol (260 mililitros) se calienta bajo nitrógeno a reflujo durante 4 horas. La solución se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente, lo cual da como resultado la formación de un sólido cristalino. Los cristales se recolectan mediante filtración al vacío, y se secan con un alto vacío. Se obtiene una segunda cosecha de cristales a partir del licor madre, que se aísla y se seca en un alto vacío. Se obtiene un rendimiento combinado de 3.84 gramos de metiléster del ácido (R)-(4-benciloxi-bencensulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico como un producto cristalino puro: $[M+1]^+ = 424.27$.

C. Metiléster del ácido (R)-1-(4-hidroxi-bencensulfonil)-2,3-dihidro-1H-Indol-carboxílico

A una suspensión del compuesto del título B, metiléster del ácido (R)-1-(4-benciloxi-bencensulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico (3.00 gramos, 7.1 milimoles) en etanol (200 mililitros) bajo nitrógeno, se le agrega paladio al 10 por ciento sobre carbón (0.3 gramos). La mezcla resultante se hidrogena a 3.2338 kg/cm² durante 18.5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtra a través de Celite mediante filtración al vacío. El filtrado se concentra al vacío para dar 1.31 gramos de metiléster del ácido (R)-1-(4-hidroxi-bencensulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico, el cual se utiliza sin mayor purificación: $[M-1]^- = 332.16$.

D. Metiléster del ácido (R)-1-{4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propoxi]-bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico

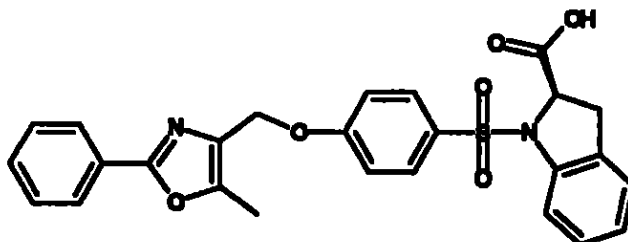
A una solución del compuesto del título C, metiléster del ácido (R)-1-(4-hidroxi-bencensulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico
5 (1.31 gramos, 3.9 milimoles) en N,N-dimetilformamida (50 mililitros) a temperatura ambiente, se le agrega carbonato de potasio anhidro (2.16 gramos, 15.6 milimoles) en una porción. Después de 15 minutos, se agrega una solución de 3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propan-1-bromuro (1.37 gramos, 3.9 milimoles) en N,N-
10 dimetilformamida (10 mililitros) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 64 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se diluye con agua (150 mililitros), y la mezcla resultante se extrae con éter (150 mililitros dos veces). El extracto orgánico se lava con agua (100 mililitros tres
15 veces) y salmuera (100 mililitros), se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra, y se concentra al vacío para dar 2.32 gramos del metiléster del ácido (R)-1-{4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propoxi]-bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico crudo. La purificación del producto
crudo mediante cromatografía (SiO_2 : 100 gramos; eluyente del 30
20 por ciento->50 por ciento de acetato de etilo en hexano) proporcionó 1.47 gramos del metiléster del ácido (R)-1-{4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propoxi]-bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico puro como una goma incolora: $[M+1]^+ = 602.49$.

E. Acido (R)-1-{4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propoxi]-bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico

A una mezcla del compuesto del título D, metiléster del ácido (R)-1-{4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propoxi]-bencensulfonil}-2,3-
5 dihidro-1H-indol-2-carboxílico (1.47 gramos, 2.44 milimoles) en metanol (50 mililitros), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se le agrega hidróxido de sodio acuoso 1N (4.9 mililitros, 4.9 milimoles) por goteo. Al terminarse la adición, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos, en cuyo tiempo, se agregan 5 mililitros
10 de tetrahidrofurano para facilitar la disolución del material de partida. La mezcla se agita durante la noche. La mezcla de reacción se concentra al vacío, el residuo se divide entre agua (50 mililitros) y éter (50 mililitros). La capa acuosa se separa y se acidifica con ácido clorhídrico acuoso 1N. El producto se extrae en diclorometano.
15 El extracto se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtra, y se concentra para dar 1.02 gramos del ácido (R)-1-{4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propoxi]-bencensulfonil}-2,3,-dihidro-1H-indol-2-carboxílico como un sólido espumoso blanco. El sólido se trata con etanol (1 mililitro), lo cual da como resultado la
20 disolución del sólido, y al reposar, se empiezan a formar cristales. Los cristales se separan y se secan en un alto vacío a 40°C, para dar 0.85 gramos del ácido (R)-1-{4-[4-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propoxi]-bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico: $[M+1]^+ = 588.46$; $[M-1]^- = 586.41$.

Ejemplo 2**Acido (R)-1-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-bencensulfonil]-
2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico**

5

10 **A. Sal disódica del ácido 4-hidroxibencensulfónico**

Una solución de dihidrato de sal sódica del ácido 4-hidroxibencensulfónico (20 gramos, 86 milimoles) en hidróxido de sodio acuoso 1N (86 mililitros, 86 milimoles) se agita y se calienta a 50-60°C durante 1 hora. La solución se concentra al vacío a 50°C, para dar un sólido. El sólido se suspende en tolueno anhidro, y se concentra al vacío. Este proceso se repite dos veces. El sólido se seca a 50°C en un alto vacío durante 18 horas, para dar 21.34 gramos de la sal disódica del ácido 4-hidroxibencensulfónico.

20 **B. Sal sódica del ácido 4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-bencensulfónico**

Una mezcla del compuesto del título A, sal disódica del ácido 4-hidroxibencensulfónico (3.50 gramos, 16.1 milimoles), y 4-clorometil-5-metil-2-fenil-oxazol (4.00 gramos, 19.3 milimoles) en 20 mililitros de N,N-dimetilformamida, se agita y se calienta bajo

nitrógeno a 110°C durante 18 horas. La mezcla de reacción enfriada se filtra, y el sólido obtenido se lava completamente con diclorometano. El sólido se seca durante la noche para dar 1.42 gramos de sal sódica del ácido 4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-
5 bencensulfónico: $[M+1]^+ = 346.05$, $[M-1]^- = 344.02$.

C. Cloruro de 4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-bencensulfonilo

A una solución de cloruro de tionilo (8.0 mililitros) y dos gotas
10 de N,N-dimetilformamida, agitándose bajo nitrógeno a 0°C, se le agrega el compuesto del título B, sal sódica del ácido 4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-bencensulfónico (1.42 gramos, 3.8 milimoles) en una porción. La suspensión resultante se agita a 0°C durante 10 minutos. El baño de hielo se remueve, y la suspensión se agita a
15 temperatura ambiente durante 1.5 horas. Se agregan tres gotas más de N,N-dimetilformamida, después de lo cual resulta una solución transparente sobre la agitación durante 1 hora adicional. La solución se concentra al vacío para dar un residuo sólido. El residuo se divide entre agua (20 mililitros) y acetato de etilo (20 mililitros). La capa
20 orgánica se separa y se lava sucesivamente con agua (20 mililitros tres veces), hidróxido de sodio acuoso 0.1N (20 mililitros tres veces) y salmuera (20 mililitros). La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra, y se concentra al vacío para dar un aceite, el cual se solidifica lentamente para dar 0.48 gramos de cloruro de 4-(5-
25 metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-bencensulfonilo: $[M+1]^+ = 363.99$.

**D. Acido (R)-1-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-
bencensulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico**

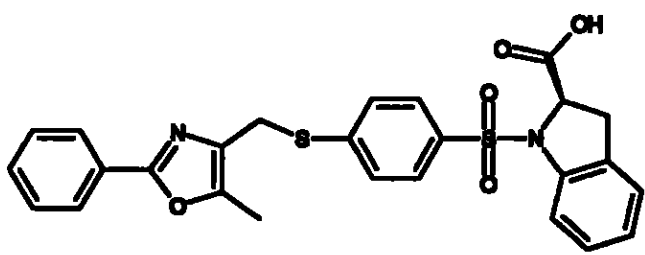
A una solución del compuesto del título C, clorhidrato del ácido
(R)-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico (0.92 gramos, 4.6 milimoles),
5 hidróxido de sodio acuoso 1N (12.0 mililitros, 12 milimoles), y agua
(25 mililitros) a temperatura ambiente, se le agrega por goteo una
solución de cloruro de 4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-
bencensulfonilo (1.65 gramos, 4.6 milimoles) en dioxano (33
mililitros). Al terminarse la adición, se supervisa el pH de la mezcla
10 de reacción, y se mantiene entre 7 y 8 mediante la adición lenta de
hidróxido de sodio acuoso 1N durante las siguientes 2 horas. La
mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura
ambiente. La solución se vierte en hielo triturado, y la mezcla
resultante se acidifica a un pH de 2 a 3 con ácido clorhídrico acuoso
15 1N (11 mililitros). El precipitado que se forma se recolecta, se lava
con agua, y se seca bajo un alto vacío durante la noche, para dar 1.5
gramos del ácido (R)-1-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-
bencensulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico: $[M+1]^+ = 491.2$,
 $[M-1]^- = 489.1$.

20

Ejemplo 3

**Acido (R)-1-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetilsulfanil)-
bencensulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico**

25



A. Acido 4,4'-ditiobisbencensulfónico

A una solución de disulfuro de fenilo (4.36 gramos, 20 milimoles) en diclorometano (40 mililitros) a 0°C, se le agrega una solución de ácido clorosulfónico (4.64 gramos, 2.95 mililitros, 40 milimoles) en diclorometano (60 mililitros) por goteo. La mezcla se agita a 0°C durante 1 hora, seguido por 1.5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra a sequedad al vacío, y el residuo se divide entre dietiléter y agua. La fase de agua se separa, se hace básica con hidróxido de sodio acuoso 2N, y se concentra al vacío hasta la mitad del volumen. La solución resultante se refrigera durante la noche. El precipitado formado durante la noche se desecha, el filtrado se concentra adicionalmente al vacío, hasta que empieza a aparecer un sólido. La mezcla se coloca en el refrigerador durante 2 horas. La mezcla se trata con etanol, el sólido formado se filtra, se lava con etanol dos veces, y se seca bajo un alto vacío durante la noche a temperatura ambiente, para dar 6.0 gramos de ácido 4,4'-ditiobisbencensulfónico como un sólido blanco: $[M-1]^- = 398.8$.

20 B. Cloruro de 4,4'-ditiobisbencensulfonilo

Al cloruro de tionilo (70 mililitros) a 0°C, se le agrega el compuesto del título A, ácido 4,4'-ditiobisbencensulfónico (5.9 gramos, 14 milimoles) en porciones, seguido por N,N-dimetilformamida (1.4 mililitros). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se

concentra a sequedad al vacío, y se trata con acetato de etilo, seguido por hielo y agua. La fase orgánica se separa, se lava con agua, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra al vacío para dar 4.0 gramos de
5 cloruro de 4,4'-ditiobisbencensulfonilo como un sólido bronceado.

C. 4,4'-ditiobis-[ácido (R)-1-bencensulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico]

A una solución de clorhidrato del ácido (R)-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico (4.35 gramos, 21.7 milimoles), hidróxido de sodio
10 acuoso 1N (43.5 mililitros, 43.5 milimoles), y agua (20 mililitros) a 0°C, se le agrega por goteo una solución del compuesto del título B, cloruro de 4,4'-ditiobisbencensulfonilo (3.0 gramos, 7.24 milimoles) en dioxano (60 mililitros). Al terminarse la adición, se supervisa el
15 pH de la mezcla de reacción, y se mantiene entre 7 y 8 mediante la adición lenta de hidróxido de sodio acuoso 1N durante las siguientes dos horas. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se vierte en hielo triturado, y la mezcla resultante se acidifica a un pH
20 de 2 a 3 con ácido clorhídrico acuoso 1N. La mezcla se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con ácido clorhídrico acuoso 1N, agua, salmuera, y se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra al vacío para dar 4.0 gramos de 4,4'-ditiobis- (ácido 1-bencensulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico) como un sólido
25 espumoso: $[M-1] = 667.25$.

D. Acido (R)-1-(4-mercapto-bencensulfonil)-2,3-dihidro-1H-Indol-2-carboxílico

A una solución de borohidruro de sodio (0.185 gramos, 4.86 milimoles) en etanol (60 mililitros) a 0°C, se le agrega el compuesto
5 del título C, 4,4'-ditiobis-(ácido 1-bencensulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico) (0.65 gramos, 0.973 milimoles) en porciones. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se trata con hielo/agua, se acidifica con ácido clorhídrico acuoso 2N, y se extrae en acetato de etilo. Los extractos
10 orgánicos combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, y se concentran al vacío para dar 0.63 gramos del ácido (R)-1-(4-mercapto-bencensulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico como una goma: $[M-1] = 333.9$.

15 E. Acido (R)-1-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetilsulfanil)-bencensulfonil]-2,3-dihidro-1H-Indol-2-carboxílico

A una solución del compuesto del título D, ácido (R)-1-(4-mercapto-bencensulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico (0.56
gramos, 1.67 milimoles) en dioxano (8 mililitros), se le agrega
20 hidróxido de sodio acuoso 1N (3.4 mililitros) y agua (2 mililitros) a temperatura ambiente. La solución resultante se trata por goteo con una solución de 4-clorometil-5-metil-2-fenil-oxazol (0.423 gramos, 2.04 milimoles) en dioxano (4 mililitros). Después de agitar durante 1.5 horas, la mezcla de reacción se concentra casi a sequedad al
25 vacío. El residuo se recupera en agua, la fase acuosa se lava con

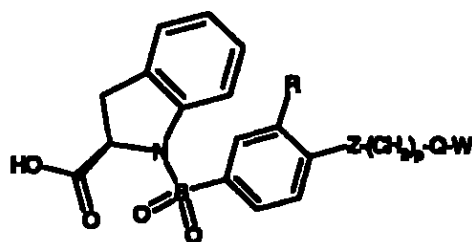
éter, se acidifica con ácido clorhídrico acuoso 2N, y se extrae en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, y se secan sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentra al vacío, y se seca durante la noche en un alto vacío, para dar 0.68 gramos del ácido (R)-1-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetilsulfanil)-bencensulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico como una goma: $[M-1]^- = 504.9$.

Ejemplo 4

10

Los siguientes compuestos se preparan de una manera análoga al Ejemplo 1, mediante el tratamiento del compuesto del título C del Ejemplo 1, con el agente alquilante apropiado, o siguiendo el protocolo descrito en los Ejemplos 2 ó 3:

15



20

25

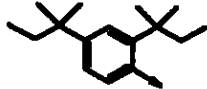
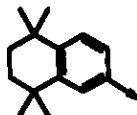
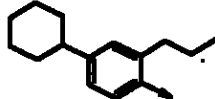
5

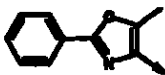
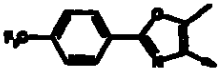
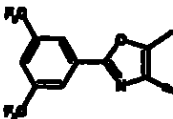
10

15

20

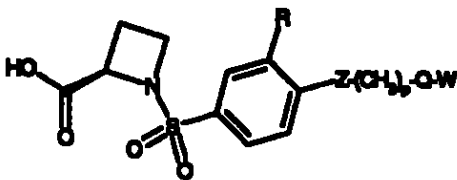
25

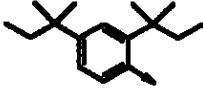
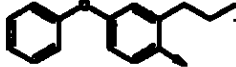
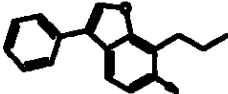
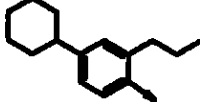
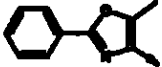
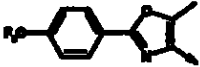
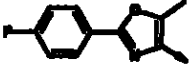
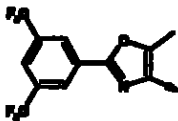
Comp.	R	Z	p	Q	W	MS [m/z]
4-1	H	O	5	O		620.1 [M-1]
4-2	H	O	4	O	como el anterior	606.48 [M-1]
4-3	H	O	3	O	como el anterior	592.21 [M-1]
4-4	H	O	2	O	como el anterior	578.18 [M-1]
4-5	H	O	3	O		582.20 [M-1]
4-6	Cl	O	3	O	como el anterior	598.10 [M-1]
4-7	OMe	O	3	O	como el anterior	594.37 [M+1]*
4-8	H	O	3	O		576.15 [M-1]
4-9	H	O	4	O		600.21 [M-1]
4-10	MeO	O	3	O	como el anterior	616.30 [M-1]
4-11	Cl	O	3	O	como el anterior	620.10 [M-1]
4-12	n-Pr	O	3	O	como el anterior	
4-13	H	O	2	O	como el anterior	591.3 [M+1]*

Comp.	R	Z	p	Q	W	MS [m/z]
4-14	H	O	2	un enlace		503.10 [M-1] ⁺
4-15	Cl	O	2	un enlace	como el anterior	537.0 [M-1] ⁺
4-16	MeO	O	1	un enlace	como el anterior	520.99 [M+1] ⁺
4-17	Cl	O	1	un enlace	como el anterior	525.04 [M+1] ⁺
4-18	n-Pr	O	1	un enlace	como el anterior	533.10 [M+1] ⁺
4-19	H	O	1	un enlace		559.10 [M+1] ⁺
4-20	H	S	1	un enlace	como el anterior	575.29 [M+1] ⁺
4-21	H	O	1	un enlace		507.0 [M-1] ⁺
4-22	H	S	1	un enlace	como el anterior	525.36 [M+1] ⁺
4-23	H	O	1	un enlace		626.94 [M+1] ⁺
4-24	H	S	1	un enlace	como el anterior	642.90 [M+1] ⁺

Ejemplo 5

Los siguientes compuestos se preparan de una manera análoga a los ejemplos anteriores.

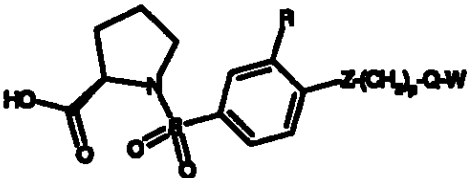


Comp.	R	Z	p	Q	W	MS [m/z]
5-1	H	O	5	O		557.97 [M-1]
5-2	H	O	4	O	como el anterior	544.28 [M-1]
5-3	H	O	3	O	como el anterior	529.97 [M-1]
5-4	H	O	2	O	como el anterior	516.29 [M-1]
5-5	H	O	4	O		540.07 [M+1] ⁺
5-6	H	O	3	O	como el anterior	526.24 [M+1] ⁺
5-7	H	O	3	O		548.18 [M-1]
5-8	H	O	3	O		514.2 [M-1]
5-9	H	O	2	un enlace		441.16 [M-1]
5-10	H	O	1	un enlace	como el anterior	427.11 [M-1]
5-11	H	O	1	un enlace		497.0 [M+1] ⁺
5-12	H	O	1	un enlace		445.0 [M-1]
5-13	H	O	1	un enlace		562.98 [M-1]

Ejemplo 6

Los siguientes compuestos se preparan de una manera análoga a los ejemplos anteriores, o utilizando los métodos descritos en la presente:

5



10

15

20

25

Comp.	R	Z	p	Q	W	MS [m/z]
6-1	H	-C(O)NH-	1	un enlace		455.22 [M-1] ⁺
6-2	H	un enlace	2	-C(O)NH-		439.04 [M+1] ⁺
6-3	H	un enlace	2	-C(O)NH-		471.47 [M+1] ⁺
6-4	H	un enlace	2	-C(O)NH-		471.19 [M+1] ⁺
6-5	H	un enlace	2			489.24 [M-1] ⁺
6-6	H	un enlace	2	-C(O)NMe-		421.1 [M-1] ⁻
6-7	H	un enlace	2			427.18 [M-1] ⁺

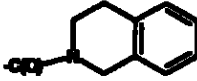
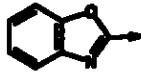
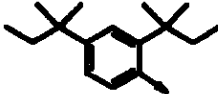
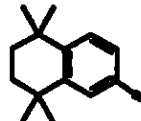
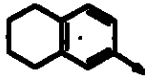
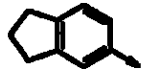
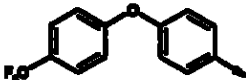
5

10

15

20

25

Comp.	R	Z	p	Q	W	MS [m/z]
6-8	H	un enlace	2			441.15 [M-1] ⁻
6-9	H	O	2	-NMe-		443.96 [M-1] ⁻
6-10	H	O	5	O		572.39 [M-1] ⁻
6-11	H	O	4	O	como el anterior	558.43 [M-1] ⁻
6-12	H	O	3	O	como el anterior	544.2 [M-1] ⁻
6-13	H	O	2	O	como el anterior	530.34 [M-1] ⁻
6-14	H	O	3	O		516.2 [M+1] ⁺
6-15	MeO	O	3	O	como el anterior	548.38 [M+1] ⁺
6-16	Cl	O	3	O	como el anterior	550.1 [M+1] ⁺
6-17	n-Pr	O	3	O	como el anterior	558.46 [M+1] ⁺
6-18	H	O	2	O	como el anterior	502.0 [M+1] ⁺
6-19	H	O	3	O		460.2 [M+1] ⁺
6-20	H	O	3	O		446.2 [M+1] ⁺
6-21	H	O	3	O		566.0 [M+1] ⁺

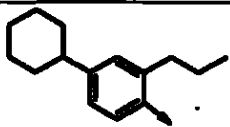
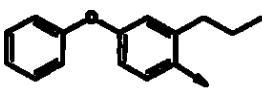
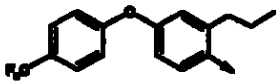
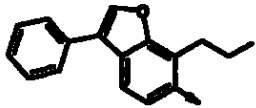
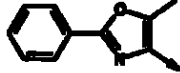
5

10

15

20

25

Z	R		P	Q	W	MS [m/z]
6-22	H	O	3	O		528.28 [M-1] ⁺
6-23	H	O	4	O		554.13 [M+1] ⁺
6-24	H	O	3	O	como el anterior	540.07 [M+1] ⁺
6-25	MeO	O	3	O	como el anterior	570.06 [M+1] ⁺
6-26	Cl	O	3	O	como el anterior	572.27 [M+1] ⁺
6-27	n-Pr	O	3	O	como el anterior	582.20 [M+1] ⁺
6-28	H	O	2	O	como el anterior	526.20 [M+1] ⁺
6-29	H	S	3	O	como el anterior	554.1 [M-1] ⁺
6-30	H	S	2	O	como el anterior	540.2 [M-1] ⁺
6-31	H	un enlace	3	O	como el anterior	524.0 [M+1] ⁺
6-32	H	O	3	O		608.0 [M+1] ⁺
6-33	H	O	2	O	como el anterior	594.0 [M+1] ⁺
6-34	H	O	3	O		562.39 [M-1] ⁺
6-35	Cl	O	3	O	como el anterior	598.29 [M+1] ⁺
6-36	H	O	2	un enlace		455.14 [M-1] ⁺

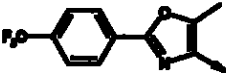
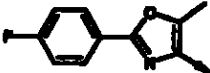
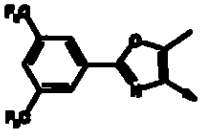
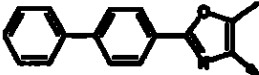
5

10

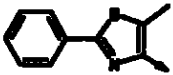
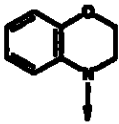
15

20

25

Comp.	R	Z	p	Q	W	MS [m/z]
6-37	MeO	O	2	un enlace	como el anterior	487.10 [M+1] ⁺
6-38	Cl	O	2	un enlace	como el anterior	491.2 [M+1] ⁺
6-39	H	O	1	un enlace	como el anterior	441.09 [M-1] ⁻
6-40	MeO	O	1	un enlace	como el anterior	473.10 [M+1] ⁺
6-41	Cl	O	1	un enlace	como el anterior	477.0 [M+1] ⁺
6-42	n-Pr	O	1	un enlace	como el anterior	484.93 [M+1] ⁺
6-43	H	S	2	un enlace	como el anterior	471.0 [M-1] ⁻
6-44	H	S	1	un enlace	como el anterior	459.0 [M+1] ⁺
6-45	H	O	2	un enlace		522.95 [M-1] ⁻
6-46	H	O	1	un enlace	como el anterior	511.0 [M+1] ⁺
6-47	H	S	1	un enlace	como el anterior	527.1 [M+1] ⁺
6-48	H	O	1	un enlace		459.10 [M-1] ⁻
6-49	H	S	1	un enlace	como el anterior	477.10 [M+1] ⁺
6-50	H	O	1	un enlace		577.01 [M-1] ⁻
6-51	H	S	1	un enlace	como el anterior	593.29 [M-1] ⁻
6-52	H	O	1	un enlace		517.0 [M-1] ⁻

5

Comp.	R	Z	p	Q	W	MS [m/z]
6-53	H	O	1	un enlace		
6-54	H	S	2	un enlace	como el anterior	
6-55	H	S	1	un enlace	como el anterior	
6-56	H	O	2	un enlace		431.08 [M-1]
6-57	H	O	2	un enlace		447.07 [M-1]

10

Ejemplo 7

4-clorometil-5-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-oxazol



A. 3-óxido de 4,5-dimetil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-oxazol, sal de clorhidrato.

20

En una solución de 4-trifluorometil-benzaldehído (400.0 gramos, 2.3 moles) y monoxima de 2,3-butanodiona (212 gramos, 2.055 moles) en 800 mililitros de ácido acético glacial a 2-5°C, se burbujea lentamente gas de cloruro de hidrógeno (250 gramos) durante 1.5 horas. La mezcla se agita a la misma temperatura

25

durante 1 hora adicional. Se agregan 3.75 litros de terbutilmetiléter,

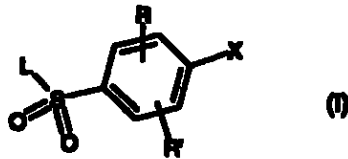
mientras que se mantiene la temperatura entre 5°C y 25°C (la primera adición de 400 mililitros es exotérmica). La suspensión resultante se agita durante 30 minutos, luego se enfría a 10°C, y los sólidos se recolectan mediante filtración. La torta del filtro se lava con 500 mililitros de terbutilmetiléter, y se seca a 55-60°C (20 mbar) durante 18 horas, para proporcionar 550 gramos (rendimiento del 91 por ciento) de 3-óxido de 4,5-dimetil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-oxazol, sal de clorhidrato: p.f. 182-184°C (con descomposición).

10 **B. 4-clorometil-5-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-oxazol**

La suspensión del compuesto del título A, 3-óxido de 4,5-dimetil-2-(4-trifluorometilfenil)-oxazol, clorhidrato (500 gramos, 1.70 moles), en 4.06 litros de acetonitrilo, se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente, luego se enfría a 10°C. Se agregan 491 gramos (3.17 moles) de POCl₃ a 15°C durante un período de 30 minutos. La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, y la mezcla se enfría a 10°C, y se agregan 6 litros de agua en la mezcla de reacción lentamente (la primera adición de 400 mililitros de agua es muy exotérmica). Luego la suspensión se agita a temperatura ambiente durante 6 horas adicionales, y los sólidos se recolectan mediante filtración, se lavan con 2 litros de agua, y se secan hasta un peso constante a 50°C (20 mbar), para proporcionar el 4-clorometil-5-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-oxazol como un sólido blanco (400 gramos, rendimiento del 85 por ciento): p.f. 97-98°C.

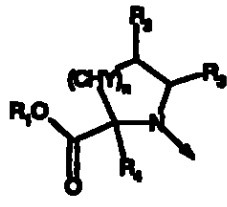
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



en donde:

Les el radical



15 en donde R₁ es hidrógeno, opcionalmente alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, aralquilo, o cicloalquilo;

R₂ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, tioalquilo, tioarilo, o tioaralquilo;

20 **R₃ es hidrógeno o arilo; o**

R₂ y R₃ son combinados alquilenos, que junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo de 5 a 7 miembros;

n es 0 ó un entero de 1 a 2;

25 Y es hidrógeno; ó

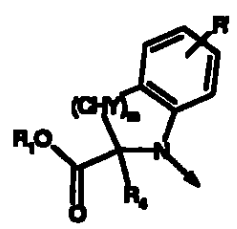
Y y R₂, tomados junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un enlace, en el entendido de que n es 1;

R₄ es hidrógeno; ó

R₄ e Y, tomados junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un enlace, en el entendido de que n es 1, y R₂ y R₃, tomados junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un enlace; o

L es un radical

10



en donde R₁ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo, aralquilo, o cicloalquilo;

R' es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi, o halógeno;

m es un entero de 1 a 2;

Y es hidrógeno;

20

R₄ es hidrógeno; ó

R₄ e Y, tomados junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un enlace, en el entendido de que m es 1;

R y R' son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi, aralquilo, o heteroaralquilo; ó

25

R y R' combinados juntos, forman un grupo metilenodioxo, en el

entendido de que R y R' están unidos a los átomos de carbono adyacentes uno al otro; o

R y R' combinados junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo aromático o heteroaromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, en el entendido de que R y R' están unidos a los átomos de carbono adyacentes uno al otro; ó

R-C y R'-C pueden ser independientemente reemplazados por nitrógeno;

X es -Z-(CH₂)_p-Q-W, en donde Z es un enlace, O, S, -C(O)-, ó -C(O)NR₈-, en donde:

R₈ es hidrógeno, alquilo, o aralquilo;

p es un entero de 1 a 8;

Q es un enlace, en el entendido de que Z no es un enlace cuando p es 1; ó

Q es -O(CH₂)_r- ó -S(CH₂)_r-, en donde r es cero ó un entero de 1 a 8; ó

Q es -C(CH₂)₁₋₈O-, -S(CH₂)₁₋₈O-, -S(CH₂)₁₋₈S-, -C(O)- ó -C(O)NR₈-, en donde R₈ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, o heteroaralquilo; ó

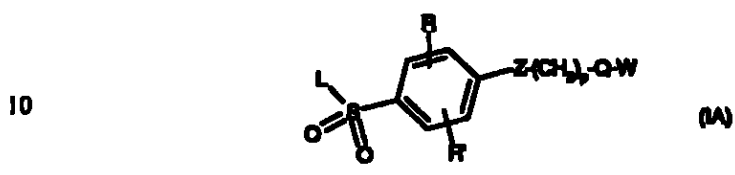
Q es -NR₈-, -NR₈C(O)-, -NR₈C(O)NH-, ó -NR₈C(O)O-, en el entendido de que p no es 1;

W es cicloalquilo, arilo, heterociclilo, aralquilo, o heteroaralquilo; ó

W y R₈, tomados junto con el átomo de carbono con el que

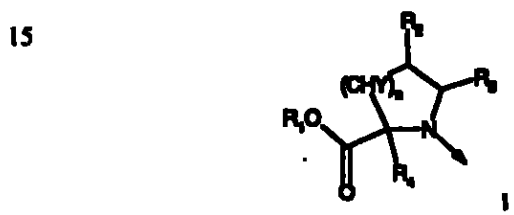
están unidos, forman un anillo bicíclico de 8 a 12 miembros, que
opcionalmente puede estar sustituido o puede contener otro átomo
heterogéneo seleccionado a partir de oxígeno, nitrógeno, y azufre;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero
5 óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de la
fórmula:



en donde:

L es un radical



en donde R₁ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

20 R₂ y R₃ son hidrógeno; ó

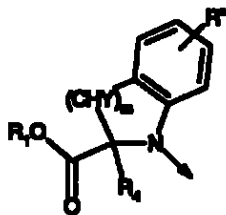
R₂ y R₃ son combinados alquilenos que, junto con los átomos de
carbono con los que están unidos, forman un anillo de 6 miembros;

n es cero ó un entero de 1 a 2;

Y es hidrógeno;

25 R₄ es hidrógeno; ó

L es un radical



5

en donde R_1 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R' es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi, o halógeno;

10 m es un entero de 1 a 2;

Y es hidrógeno;

R_4 es hidrógeno;

R y R' son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; ó

15

R y R' , combinados juntos, forman un grupo metilenodioxo, en el entendido de que R y R' están unidos a los átomos de carbono adyacentes uno al otro;

Z es un enlace, O, S, ó $-C(O)NR_5-$, en donde R_5 es alquilo, o aralquilo;

20

p es un entero de 1 a 5;

Q es un enlace, en el entendido de que Z no es un enlace cuando p es 1; ó

Q es $-O(CH_2)_r-$, ó $-S(CH_2)_r-$, en donde r es cero; ó

25 Q es $-C(O)-$ ó $-C(O)NR_6-$, en donde R_6 es hidrógeno, alquilo

opcionalmente, cicloalquilo, heteroarilo, aralquilo, o heteroaralquilo;
o

Q es $-NR_6-$, $-NR_6C(O)-$, $-NR_6C(O)NH-$, ó $-NR_6C(O)O-$, en el
entendido de que p no es 1;

5 W es cicloalquilo, arilo, o heterociclilo; ó

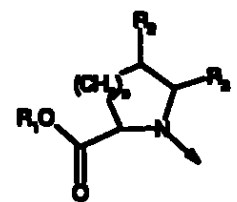
W y R_6 , tomados junto con el átomo de nitrógeno con el que
están unidos, forman un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros, que
opcionalmente puede estar sustituido o puede contener otro átomo
heterogéneo seleccionado a partir de oxígeno, nitrógeno, y azufre;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero
óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en
donde:

L es un radical

15



en donde R_1 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

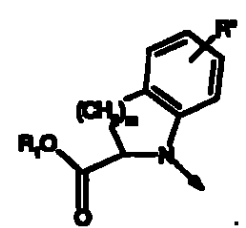
20

R_2 y R_3 son hidrógeno;

n es cero ó un entero de 1 a 2; ó

L es un radical

25



en donde R_1 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R'' es hidrógeno;

m es un entero de 1 a 2;

R es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono
5 opcionalmente sustituido, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

R' es hidrógeno;

Z es un enlace, O, ó S;

p es un entero de 1 a 5;

Q es un enlace, en el entendido de que Z no es un enlace
10 cuando p es 1; ó

Q es O, S, ó $-C(O)NR_6-$, en donde R_6 es hidrógeno, alquilo
opcionalmente sustituido, o cicloalquilo; ó

Q es $-NR_6-$, $-NR_6C(O)NH-$, ó $-NR_6C(O)O-$, en donde R_6 es
hidrógeno, alquilo, o aralquilo, en el entendido de que p no es 1;

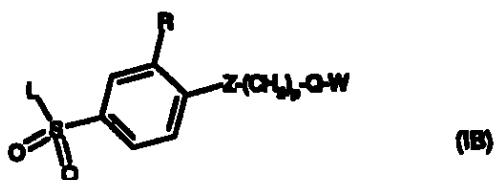
15 W es cicloalquilo, arilo, o heterociclilo; ó

W y R_6 , tomados junto con el átomo de nitrógeno con el que
están unidos, forman un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros, que
opcionalmente puede estar sustituido o puede contener otro átomo
heterogéneo seleccionado a partir de oxígeno, nitrógeno, y azufre;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero
óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, de la
fórmula:

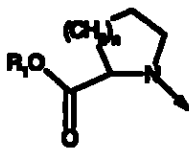
25



en donde:

L es un radical

5

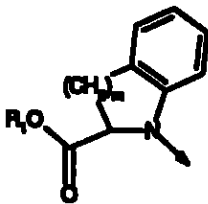


en donde R₁ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

n es cero ó 1; ó

L es un radical

10



en donde R₁ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

15

m es 1;

R es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono
opcionalmente sustituido, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

Z es un enlace, O, ó S;

p es un entero de 1 a 5;

20

Q es un enlace, en el entendido de que Z no es un enlace
cuando p es 1; ó

Q es O, S, ó -C(O)NR₆-, en donde R₆ es hidrógeno, alquilo
opcionalmente sustituido, ó cicloalquilo; ó

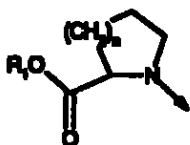
25 Q es -NR₆-, -NR₆C(O)NH-, ó -NR₆C(O)O-, en donde R₆ es
hidrógeno, alquilo o aralquilo, en el entendido de que p no es 1;

W es cicloalquilo, arilo ó heterociclilo; ó

W y R₆, tomados junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros, que opcionalmente puede estar sustituido o puede contener otro átomo
5 heterogéneo seleccionado a partir de oxígeno, nitrógeno, y azufre; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde:

10 L es un radical



15 en donde R₁ es hidrógeno; y n es cero ó 1;

R es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido; o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

Z es un enlace, O ó S;

p es un entero de 1 a 4;

20 Q es un enlace, en el entendido de que Z no es un enlace cuando p es 1; ó

Q es O ó S;

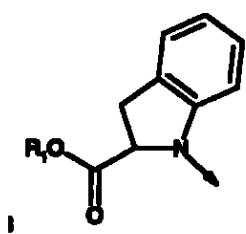
W es arilo o heterociclilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero
25 óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde:

L es un radical

5



en donde R₁ es hidrógeno;

10

R es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

Z es un enlace, O, ó S;

p es un entero de 1 a 4;

15 Q es un enlace, en el entendido de que Z no es un enlace cuando p es 1; ó

Q es O ó S;

W es arilo o heterociclilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos del mismo.

20

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el centro asimétrico en el radical L está en la configuración (R);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde:

R_1 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

Z es O ó S;

5 p es 2;

Q es $-NR_6-$, en donde R_6 es alquilo inferior;

W es arilo o heterociclilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos del mismo.

10 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde:

R es hidrógeno, cloro, n-propilo, o metoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos del mismo.

15 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde:

R_1 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

20 Z es un enlace;

p es 2;

Q es $-C(O)NR_6-$, en donde R_6 es alquilo opcionalmente sustituido;

W es arilo o heterociclilo; ó

25 W y R_6 , tomados junto con el átomo de nitrógeno con el que

están unidos, forman un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros, que opcionalmente puede estar sustituido o puede contener otro átomo heterogéneo seleccionado a partir de oxígeno, nitrógeno, y azufre; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde:

R es hidrógeno, cloro, n-propilo, o metoxi;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos del mismo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde:

R₁ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;
R es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

Z es un enlace, O ó S;

p es un entero de 2 a 3;

Q es O ó S;

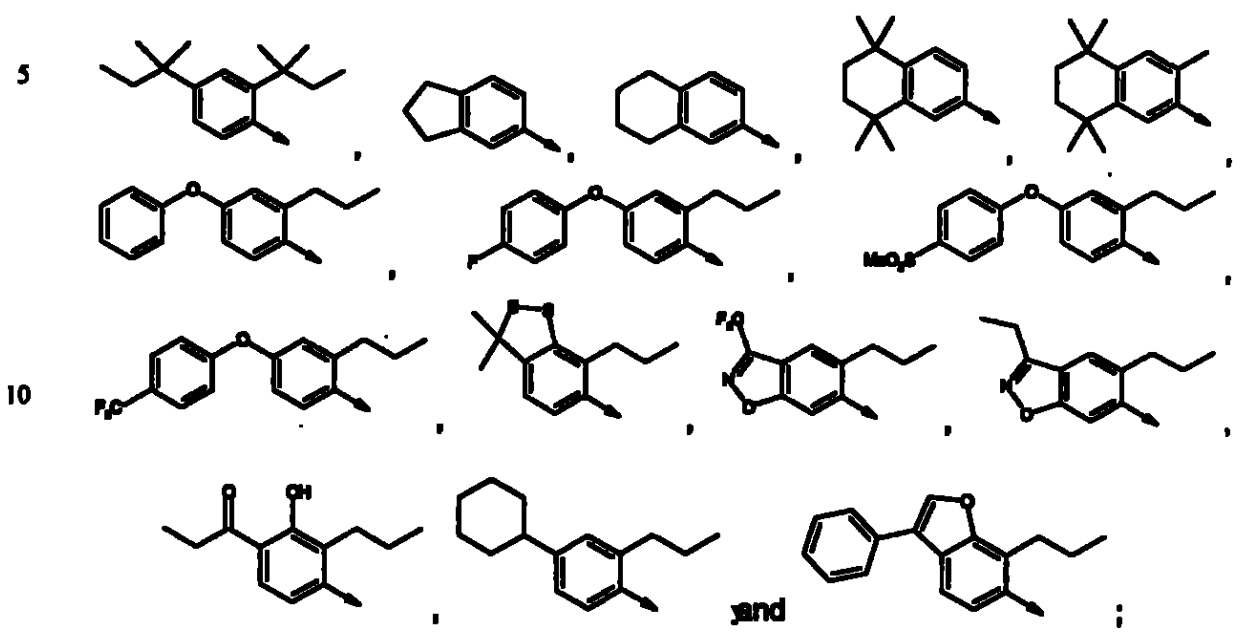
W es arilo o heterociclilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos del mismo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde:

R es hidrógeno, cloro, n-propilo, o metoxi;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero

óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos del mismo.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde W se selecciona a partir del grupo que consiste en:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos del mismo.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde:

- R₁ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;
- 20 R es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;
- Z es O ó S;
- p es un entero de 1 a 2;
- Q es un enlace;
- 25 W es arilo o heterociclilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico o una mezcla de isómeros ópticos del mismo.

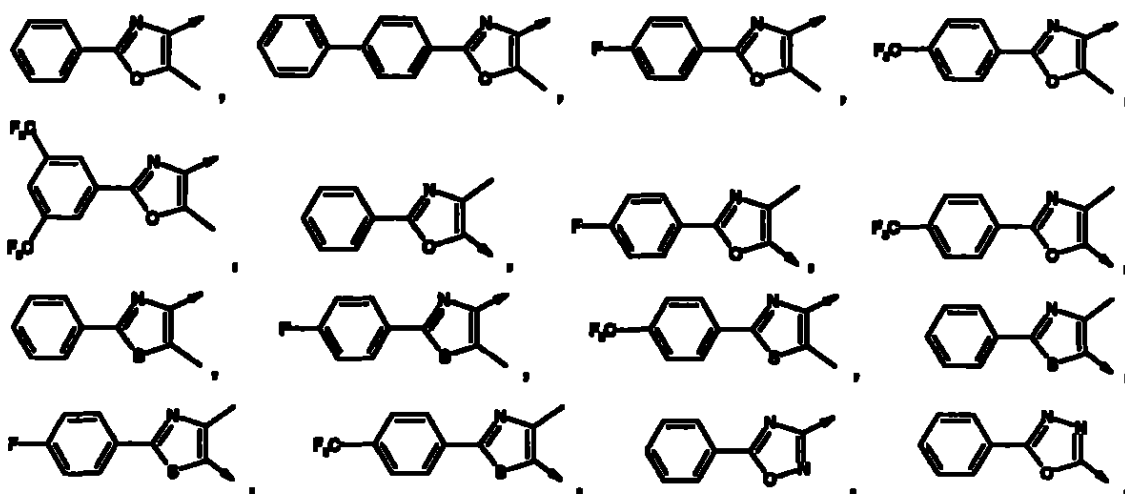
16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde:

5 R es hidrógeno, cloro, n-propilo, o metoxi;

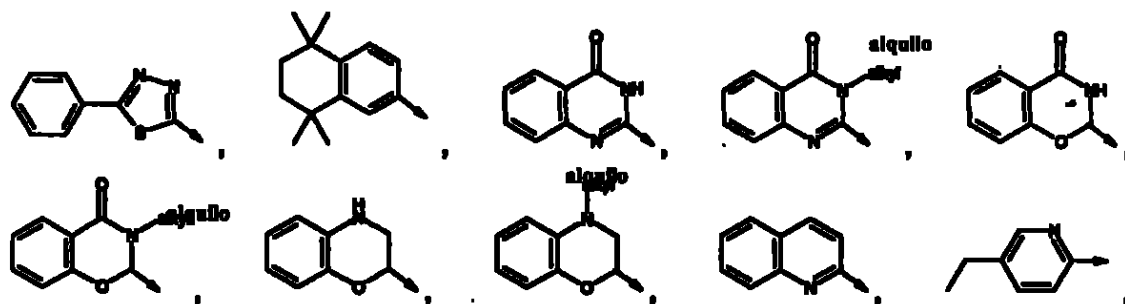
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos del mismo.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde W se selecciona a partir del grupo que consiste en:

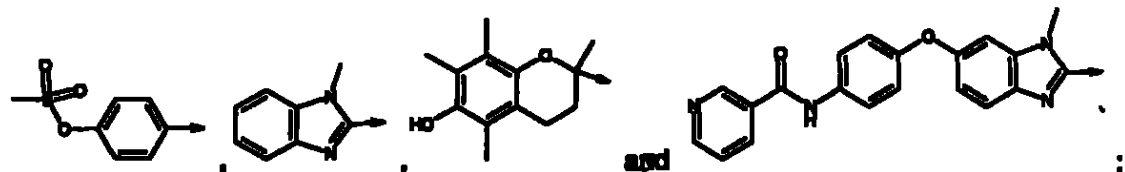
10



20



25



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos del mismo.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde:

5 R_1 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

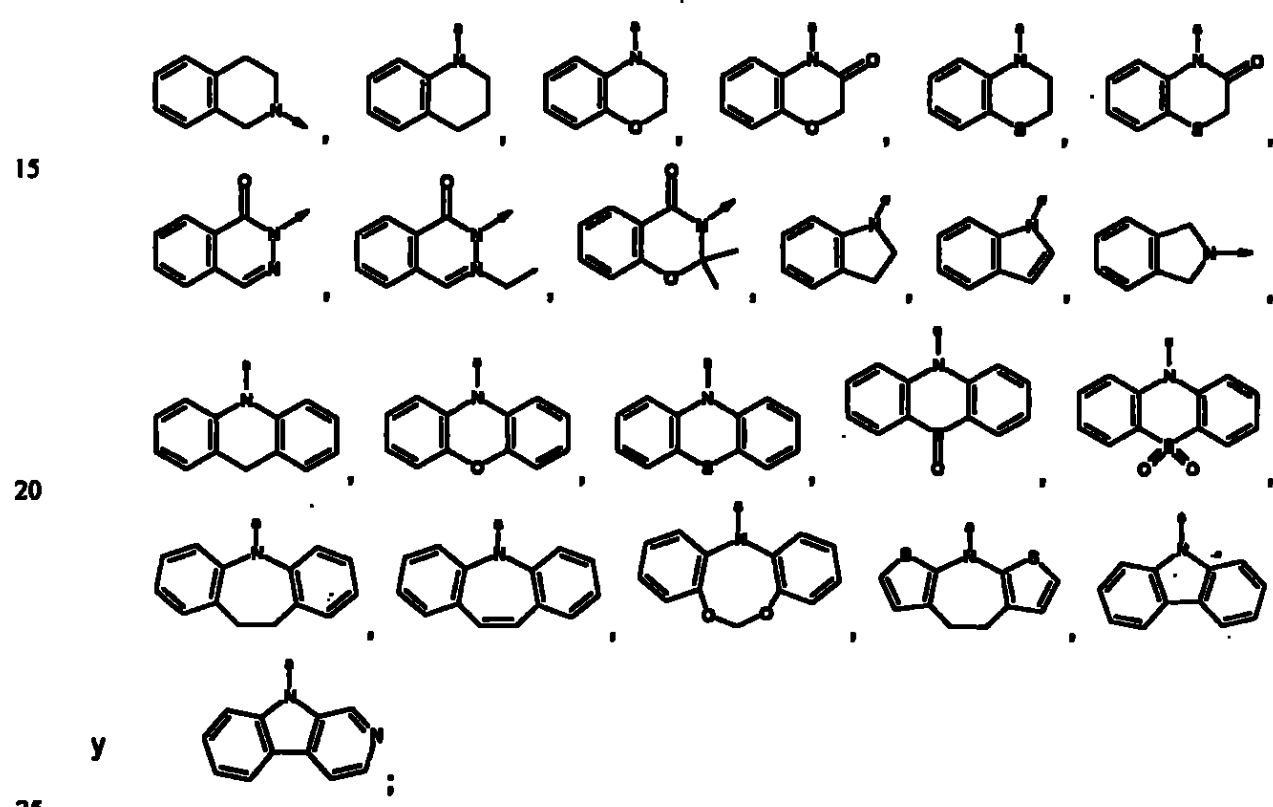
R es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

Z es O ó S;

p es 2;

10 Q es un enlace;

W se selecciona a partir del grupo que consiste en:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos del mismo.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual se selecciona a partir del grupo que consiste en:

5 ácido (R)-1-{4-[4-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-butoxi]-
bencensulfonil}-azetidin-2-carboxílico;

 ácido (R)-1-{4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propoxi]-
bencensulfonil}-azetidin-2-carboxílico;

 ácido (R)-1-{4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-
10 bencensulfonil}-azetidin-2-carboxílico;

 ácido (R)-1-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-
bencensulfonil}-azetidin-2-carboxílico;

 ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-
ilmetoxi]-bencensulfonil}-azetidin-2-carboxílico;

15 ácido (R)-1-{4-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-5-metil-oxazol-4-
ilmetoxi]-bencensulfonil}-azetidin-2-carboxílico;

 ácido (R)-1-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-
bencensulfonil}-azetidin-2-carboxílico;

 ácido (R)-1-{4-[4-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-butoxi]-
20 bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

 ácido (R)-1-{4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propoxi]-
bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

 ácido (R)-1-(4-{3-[2-propil-4-(4-trifluorometil-fenoxi)-fenoxi]-
propoxi}-bencensulfonil)-pirrolidin-2-carboxílico;

25 ácido (R)-1-{4-[2-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-etoxi]-

bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-(4-{2-[2-propil-4-(4-trifluorometil-fenoxi)-fenoxi]-
etoxi}-bencensulfonil)-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{3-metoxi-4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propoxi]-
5 bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{3-cloro-4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propoxi]-
bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propoxi]-3-propil-
bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

10 ácido (R)-1-{4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propilsulfanil]-
bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[2-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-etilsulfanil]-
bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propil]-
15 bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-
bencensulfonil]-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-
bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

20 ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-
ilmetoxi]-bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-5-metil-oxazol-4-
ilmetoxi]-bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-[4-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi)-
25 bencensulfonil]-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-[3-metoxi-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-
bencensulfonil]-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-[3-cloro-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-
bencensulfonil]-pirrolidin-2-carboxílico;

5 ácido (R)-1-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-3-propil-
bencensulfonil]-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetilsulfanil)-
bencensulfonil]-pirrolidin-2-carboxílico;

10 ácido (R)-1-[4-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-
ilmetilsulfanil]-bencensulfonil]-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-[4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-
ilmetilsulfanil]-bencensulfonil]-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-[4-[2-(3,5-trifluorometil-fenil)-5-metil-oxazol-4-
ilmetilsulfanil]-bencensulfonil]-pirrolidin-2-carboxílico;

15 ácido (R)-1-[4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-
bencensulfonil]-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-[3-metoxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-)-etoxi]-
bencensulfonil]-pirrolidin-2-carboxílico;

20 ácido (R)-1-[3-cloro-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-
bencensulfonil]-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-(4-[2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-
etoxi]-bencensulfonil)-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-[4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilsulfanil]-
bencensulfonil]-pirrolidin-2-carboxílico;

25 ácido (R)-1-[4-[4-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-butoxi]-

- bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido (R)-1-{4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propoxi]-
 bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido (R)-1-{4-[2-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-etoxi]-
 5 bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido (R)-1-{3-metoxi-4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propoxi]-
 bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido (R)-1-{3-cloro-4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propoxi]-
 bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;
 10 ácido (R)-1-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-
 bencensulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido (R)-1-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-
 bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-
 15 ilmetoxi]-bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido (R)-1-{4-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-5-metil-oxazol-4-
 ilmetoxi]-bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido (R)-1-[3-metoxi-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-
 bencensulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;
 20 ácido (R)-1-[3-cloro-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-
 bencensulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido (R)-1-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-3-propil-
 bencensulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido (R)-1-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetilsulfanil)-
 25 bencensulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetilsulfanil]-bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetilsulfanil]-bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;

5 ácido (R)-1-{4-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetilsulfanil]-bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico; y

10 ácido (R)-1-{3-cloro-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetilsulfanil]-bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetilsulfanil]-bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un enantiómero de los mismos; o una mezcla de enantiómeros de los mismos.

20 20. Un método para la activación de los Receptores Activados por el Proliferador de Peroxisoma (PPAR), cuyo método comprende administrar a un mamífero que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

21. Un método para el tratamiento de condiciones mediadas por PPARs, cuyo método comprende administrar a un mamífero que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto
25 de la reivindicación 1.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 21, cuyo método comprende administrar este compuesto en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de insulina, un derivado de insulina, o un mimético; secretagogo de insulina; ligando de receptor de sulfonilurea insulínico; sensibilizante de insulina, biguanida; inhibidores de alfa-glucosidasa; GLP-1, análogo o mimético de GLP-1; inhibidor de DPP-IV; inhibidor de reductasa de HMG-CoA; inhibidor de sintasa de escualeno; ligando FXR ó LXR; colestiramina; fibratos; ácido nicotínico o aspirina.

23. Un método para el tratamiento de dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, aterosclerosis, hipertrigliceridemia, insuficiencia cardíaca, infarto del miocardio, enfermedades vasculares, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, obesidad, Síndrome-X, inflamación, artritis, cáncer, enfermedad de Alzheimer, desórdenes de la piel, enfermedades respiratorias, desórdenes oftálmicos, enfermedades inflamatorias del intestino, colitis ulcerativa, y enfermedad de Crohn, diabetes tipo 1 y tipo 2, cuyo método comprende administrar a un mamífero que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

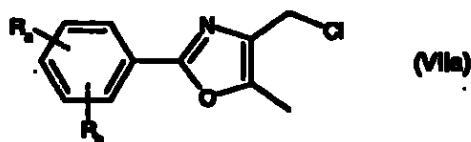
24. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

25. Una composición farmacéutica que comprende una

cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de insulina, un derivado de insulina, o un mimético; secretagogo de insulina; ligando de receptor de sulfonilurea insulino-trópico; sensibilizante de insulina, biguanida; inhibidores de alfa-glucosidasa; GLP-1, análogo o mimético de GLP-1; inhibidor de DPPIV; inhibidor de reductasa de HMG-CoA; inhibidor de sintasa de escualeno; ligando FXR ó LXR; colestiramina; fibratos; ácido nicotínico o aspirina.

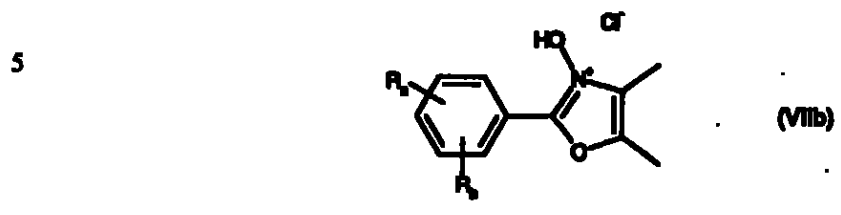
26. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24 ó 25, para el tratamiento de dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesteremia, aterosclerosis, hipertrigliceridemia, insuficiencia cardiaca, infarto del miocardio, enfermedades vasculares, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, obesidad, Síndrome-X, inflamación, artritis, cáncer, enfermedad de Alzheimer, desórdenes de la piel, enfermedades respiratorias, desórdenes oftálmicos, enfermedades inflamatorias del intestino, colitis ulcerativa, y enfermedad de Crohn, tolerancia deteriorada a la glucosa, hiperglicemia, resistencia a la insulina, diabetes tipo 1 y tipo 2.

27. Un método para la preparación de agentes alquilantes de la fórmula:



(VIa)

en donde R_a y R_b son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, o arilo; en donde el método comprende tratar un compuesto de la fórmula:

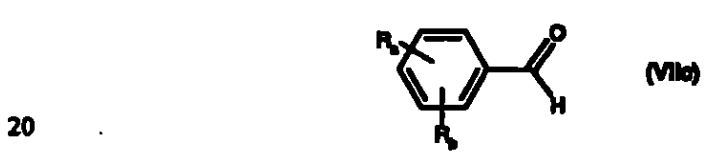


en donde R_a y R_b tienen los significados definidos para la fórmula VIIa; con un agente de cloración en acetonitrilo.

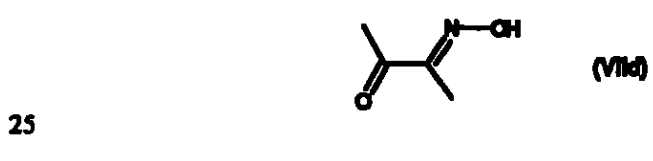
10 28. El método de acuerdo con la reivindicación 27, en donde el agente de cloración es oxicloruro de fósforo.

29. El método de acuerdo con la reivindicación 27, en donde el agente alquilante de la fórmula VIIa es 4-clorometil-5-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-oxazol.

15 30. El método de acuerdo con la reivindicación 27, en donde se prepara un compuesto de la fórmula VIIb, mediante la condensación de un aldehído de la fórmula:



en donde R_a y R_b tienen los significados definidos en dicha reivindicación; con mono-oxima de 2,3-butanodiona de la fórmula:



en la presencia de un catalizador de ácido y un solvente orgánico; para proporcionar compuestos de la fórmula VIIb.

31. El método de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el catalizador de ácido es ácido clorhídrico gaseoso, y el solvente
5 orgánico es ácido acético glacial.

10

15

20

25

Th Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by: Ms. Sandra A. Nelson

3. acting in the capacity of: Notary Public

4. bears the seal/stamp of:
the State of Massachusetts, whose commission expires on May 7, 2010

Certified

5. at: Boston, Massachusetts

6. the: 13 May, 2004

7. by: the Secretary of the Commonwealth

8. No.: 88431

9. Seal/stamp: Great Seal of the Commonwealth

10. Signature:



William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth



COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS

)
)ss:
)
County of Middlesex,)

Before me, on the 4th day of May, 2004 personally appeared
JAMES LAWRENCE STANTON,

AND

THALATHTHANI R. VEDANANDA,

known to me and known to be the person(s) named in the attached document, duly
signed, and executed the same.

Sworn and subscribed to
Before me this 4TH
Day of May, 2004.



Notary

My Commission Expires May 7, 2010.

Seal



CO Case 4:32266A/USN

114

**DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT**

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de

declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a NOVARTIS AG, una compañía suiza constituida y existente bajo las leyes de Suiza, domiciliada en CH-4002 Basilea, Suiza, en cuanto se refiere a la República de Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of

HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND METHODS OF USE

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to NOVARTIS AG, a Swiss company incorporated and existing in conformity with the laws of Switzerland, domiciled at CH-4002 Basel, Switzerland, as far as the Republic of Colombia is concerned.

Andrew Thomas BACH
domiciled at
103 Park Avenue, Unit A-5, Summit NJ 07901,
USA

Michael Lloyd SABIO
domiciled at
46 Center Grove Road, Apt U-414, Randolph, NJ
07869, USA

Prasad Koteswara KAPA
domiciled at
31 Phillip Drive, Parsippany, NJ 07054, USA

James Lawrence Stanton
James Lawrence STANTON
domiciled at
8 Cedar Street, Charlestown, MA 02129, USA

George Tien-San LEE
domiciled at
15 Bonnieview Lane, Towaco, NJ 07082, USA

Thalaththani Ratalage Vedananda
Thalaththani Ratalage VEDANANDA
domiciled at
4 Cox Lane, Shrewsbury MA 01545, USA

Eric M. LOESER
domiciled at
2393 Richmond St., Scotch Plains, NJ 07076,
USA

CO 07/01

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by: Ms. Sandra A. Nelson

3. acting in the capacity of: Notary Public

4. bears the seal/stamp of:

the State of Massachusetts, whose commission expires on May 7, 2010

Certified

5. at: Boston, Massachusetts

6. the: 13 May, 2004

7. by: the Secretary of the Commonwealth

8. No.: 88430

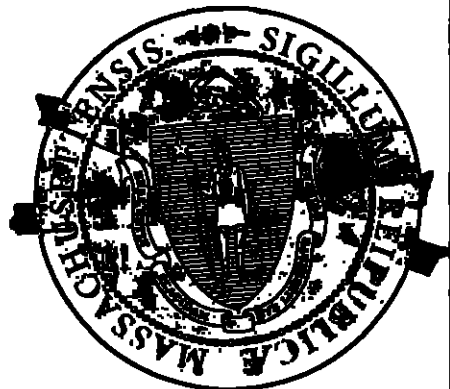
9. Seal/stamp:

Great Seal of the Commonwealth

10. Signature:



William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth



COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS

)
) ss:
)
County of Middlesex,)

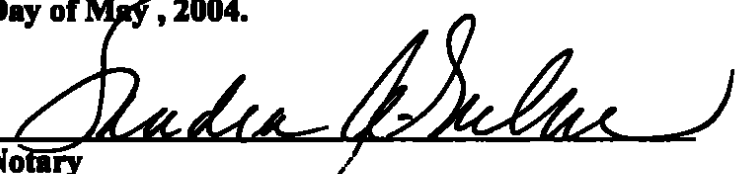
Before me, on the 4th day of May, 2004 personally appeared
JAMES LAWRENCE STANTON,

AND

THALATHTHANI R. VEDANANDA,

known to me and known to be the person(s) named in the attached document, duly signed, and executed the same.

Sworn and subscribed to
Before me this 4TH
Day of May, 2004.



Notary

My Commission Expires May 7, 2010.

Seal



117

CO Case 4-32266A/USN

Assignment of Priority Rights

I / We, the undersigned

- 1) Andrew Thomas BACH, 103 Park Avenue, Unit A-5, Summit NJ 07901, USA, citizen of USA
- 2) Prasad Koteswara KAPA, 31 Phillip Drive, Parsippany, NJ 07054, USA, citizen of USA
- 3) George Tien-San LEE, 15 Bonnieview Lane, Towaco, NJ 07082, USA, citizen of USA
- 4) Eric M. LOESER, 2393 Richmond St., Scotch Plains, NJ 07076, USA, citizen of USA
- 5) Michael Lloyd SABIO, 46 Center Grove Road, Apt U-414, Randolph, NJ 07869, USA, citizen of USA
- 6) James Lawrence STANTON, 8 Cedar Street, Charlestown, MA 02129, USA, citizen of USA
- 7) Thalaththani Ratalage VEDANANDA, 4 Cox Lane, Shrewsbury MA 01545, USA, citizen of USA

assign to Novartis AG, a body corporate organized according to the laws of Switzerland, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, the right of priority

for Colombia

in respect of the invention disclosed and claimed in my (our) patent application(s) hereinafter identified, and in consequence thereof, authorize Novartis AG to file

in Colombia

in its name a patent application corresponding to my (our) patent application(s) filed

in USA

on November 21, 2001 under No. 60/331,986

on July 18, 2002 under No. 60/396,906

while claiming the priority of my (our) above named patent application(s) in conformity with the dispositions of the International Convention.

dated with effect from March 15, 2004

Andrew Thomas BACH

Prasad Koteswara KAPA

George Tien-San LEE

Eric M. LOESER

Michael Lloyd SABIO

James Lawrence Stanton
James Lawrence STANTON

Thalaththani Ralalage Vedananda
Thalaththani Ralalage VEDANANDA

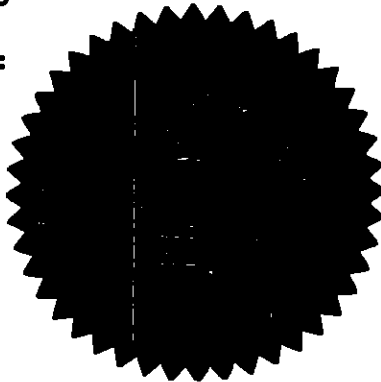
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MAUREEN C MCGEE
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MAUREEN C MCGEE, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 7TH DAY OF MAY 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A197565
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Assignment of Priority Rights

I / We, the undersigned

- 1) Andrew Thomas BACH, 103 Park Avenue, Unit A-5, Summit NJ 07901, USA, citizen of USA
- 2) Prasad Koteswara KAPA, 31 Phillip Drive, Parsippany, NJ 07054, USA, citizen of USA
- 3) George Tien-San LEE, 15 Bonnevlew Lane, Towaco, NJ 07082, USA, citizen of USA
- 4) Eric M. LOESER, 2393 Richmond St., Scotch Plains, NJ 07076, USA, citizen of USA
- 5) Michael Lloyd SABIO, 46 Center Grove Road, Apt U-414, Randolph, NJ 07869, USA, citizen of USA
- 6) James Lawrence STANTON, 8 Cedar Street, Charlestown, MA 02129, USA, citizen of USA
- 7) Thalaththani Ralalage VEDANANDA, 4 Cox Lane, Shrewsbury MA 01545, USA, citizen of USA

assign to Novartis AG, a body corporate organized according to the laws of Switzerland, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, the right of priority

for Colombia

in respect of the invention disclosed and claimed in my (our) patent application(s) hereinafter identified, and in consequence thereof, authorize Novartis AG to file

in Colombia

In its name a patent application corresponding to my (our) patent application(s) filed

in USA

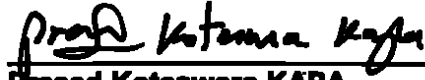
on November 21, 2001 under No. 60/331,986

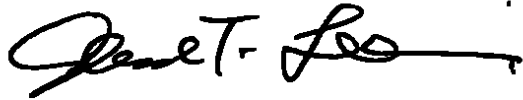
on July 18, 2002 under No. 60/396,906

while claiming the priority of my (our) above named patent application(s) in conformity with the dispositions of the International Convention.

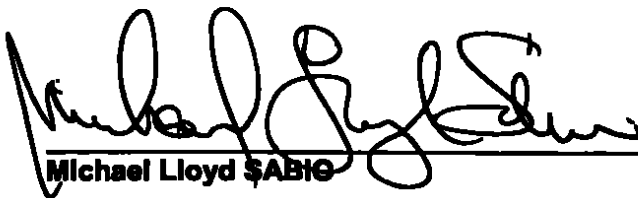
dated with effect from March 15, 2004


Andrew Thomas BACH


Prasad Koteswara KAPA


George Tien-San LEE


Eric M. LOESER


Michael Lloyd SABIO

James Lawrence STANTON

Thalaththani Ralalage VEDANANDA

STATE OF NEW JERSEY)

)ss:

COUNTY OF UNION)

Before me, on this 30th day of March, 2004, personally appeared, Andrew Thomas Bach, Prasad Koteswara Kapa, George Tien-San Lee, Eric M. Loesser and Michael Lloyd Sablo, known to me and known to be the person(s) named in the attached document, duly signed and executed the same.

Sworn and subscribed to
before me this 30th
day of March, 2004

Maureen C. McGee
Notary

MAUREEN C. MCGEE
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Jan 23rd, 2005

Seal

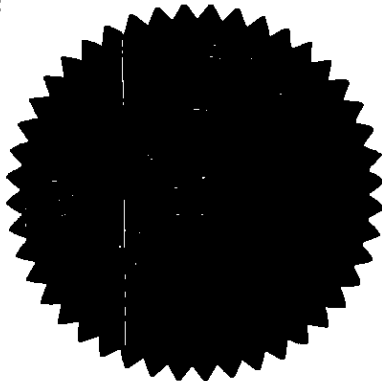
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MAUREEN C MCGEE
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MAUREEN C MCGEE, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 7TH DAY OF MAY 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A197564
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



**D CUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT**

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de

declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a NOVARTIS AG, una compañía suiza constituida y existente bajo las leyes de Suiza, domiciliada en CH-4002 Basilea, Suiza, en cuanto se refiere a la República de Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of

HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND METHODS OF USE

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to NOVARTIS AG, a Swiss company incorporated and existing in conformity with the laws of Switzerland, domiciled at CH-4002 Basel, Switzerland, as far as the Republic of Colombia is concerned.



Andrew Thomas BACH
domiciled at
103 Park Avenue, Unit A-5, Summit NJ 07901,
USA

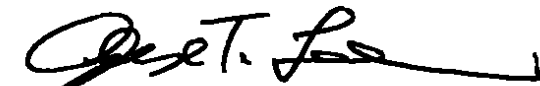


Michael Lloyd SABIO
domiciled at
46 Center Grove Road, Apt U-414, Randolph, NJ
07869, USA



Prasad Koteswara KAPA
domiciled at
31 Phillip Drive, Parsippany, NJ 07054, USA

James Lawrence STANTON
domiciled at
8 Cedar Street, Charlestown, MA 02129, USA



George Tien-San LEE
domiciled at
15 Bonnevlew Lane, Towaco, NJ 07082, USA

Thalaththani Ralalage VEDANANDA
domiciled at
4 Cox Lane, Shrewsbury MA 01545, USA



Eric M. LOESER
domiciled at
2393 Richmond St., Scotch Plains, NJ 07076,
USA

STATE OF NEW JERSEY)

)ss:

COUNTY OF UNION)

Before me, on this 30th day of March, 2004, personally appeared, Andrew Thomas Bach, Prasad Koteswara Kapa, George Tien-San Lee, Eric M. Loeser and Michael Lloyd Sablo, known to me and known to be the person(s) named in the attached document, duly signed and executed the same.

Sworn and subscribed to
before me this 30th
day of March, 2004

Maureen C. McGee
Notary

MAUREEN C. MCGEE
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Jan 23rd, 2005

Seal

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 4 -32266A/USN

Box No. I TITLE OF INVENTION HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND METHODS OF USE	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
Novartis AG Lichtstrasse 35 4058 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Vienna AT	This person is: ☒ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
GROS, Florent Novartis AG Corporate Intellectual Property Patent & Trademark Department 4002 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Agent's registration No. with the Office
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> BACH, Andrew Thomas 103 Park Avenue, Unit A-5 Summit NJ 07901 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> KAPA, Prasad Koteswara 4 Faber Road Parsippany, NJ 07054 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: IN	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> LEE, George Tien-San 15 Bonnieview Lane Towaco, NJ 07082 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: TW	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> LOESER, Eric M. 92-A Van Wyk Road Lake Hiawatha, NJ 07034 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S) <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> SABIO, Michael Lloyd 46 Center Grove Road, Apt U-414 Randolph, NJ 07869 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> STANTON, James Lawrence 4 Fawnridge Road Lebanon, NJ 08833 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> VEDANANDA, Thalaththani Ralalage 31 Edinburgh Drive Randolph, NJ 07869 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: 	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Box No. V DESIGNATION OF STATES *Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.*

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☐ **AP** ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☒ **EA** Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ **EP** European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ **OA** OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☐ GM Gambia | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AL Albania | ☒ HU Hungary | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ JP Japan | |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenya | ☐ SD Sudan |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SE Sweden |
| ☒ BR Brazil | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SI Slovenia |
| ☒ BZ Belize | ☒ KZ Kazakhstan | ☒ SK Slovakia |
| ☒ CA Canada | ☒ LC Saint Lucia | ☐ SL Sierra Leone |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CN China | ☐ LR Liberia | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CO Colombia | ☐ LS Lesotho | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Lithuania | ☒ TR Turkey |
| ☒ CU Cuba | ☒ LU Luxembourg | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LV Latvia | |
| ☒ DE Germany | ☒ MA Morocco | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ DK Denmark | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DM Dominica | | ☐ UG Uganda |
| ☒ DZ Algeria | ☐ MG Madagascar | ☒ US United States of America |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | |
| ☒ EE Estonia | ☒ MN Mongolia | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ ES Spain | ☐ MW Malawi | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ FI Finland | ☒ MX Mexico | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ GB United Kingdom | ☐ MZ Mozambique | ☒ ZA South Africa |
| ☒ GD Grenada | ☒ NO Norway | ☐ ZM Zambia |
| ☒ GE Georgia | | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GH Ghana | | |

- Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:
- | | | |
|---|------------------------------------|------------------------------------|
| ☒ VC Saint Vincent and the Grenadines | ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ | ☐ |

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Supplemental Box		<i>If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.</i>	
1.	<i>If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (Indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:</i> <i>(i) If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;</i> <i>(ii) if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;</i> <i>(iii) if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;</i> <i>(iv) if, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;</i> <i>(v) if, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;</i> <i>(vi) if, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.</i>	Continuation of Box No. II	Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)
2.	<i>If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.</i>	Continuation of Box No. III	Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only.

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application: regional Office	international application: receiving Office
item (1) 21 November 2001 (21.11.01)	60/331,986	US		
item (2) 18 July 2002 (18.07.02)	60/396,906	US		
item (3)				
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA /

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

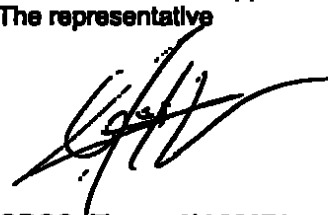
Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of
declarations

- | | | |
|---|--|---|
| ☐ Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : |
| ☐ Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : |
| ☐ Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : |
| ☐ Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : |
| ☐ Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : |

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING			
This international application contains:		This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):	Number of items
(a) the following number of sheets in paper form:			
request (including declaration sheets)	: 7	1. ☒ fee calculation sheet	: 1
description (excluding sequence listing part)	: 57	2. ☒ original separate power of attorney	: 1
claims	: 19	3. ☐ original general power of attorney	:
abstract	: 1	4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 36871	: 1
drawings	: —	5. ☐ statement explaining lack of signature	:
Sub-total number of sheets	: 84	6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1) + (2)	: 2
sequence listing part of description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (b) below)	: —	7. ☐ translation of international application into (language):	:
Total number of sheets	: 84	8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	:
(b) sequence listing part of description filed in computer readable form		9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other))	:
(i) ☐ only (under Section 801(a)(i))		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)	:
(ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii))		(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter	:
Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which the sequence listing part is contained (additional copies to be indicated under item 9(ii), in right column):		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column	:
		10. ☐ other (specify):	:
Figure of the drawings which should accompany the abstract:		Language of filing of the international application: English	
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE			
Need to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).			
In the name of the applicants The representative			
			
12.11.2002 GROS, Florent AV 36871			

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid
For International Bureau use only	
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:	

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
30 May 2003 (30.05.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/043985 A1(51) International Patent Classification⁷: C07D 209/12,
413/12, 205/04, 405/12, 207/48, 403/12, 401/12, 417/12,
A61K 31/40, 31/395, A61P 3/04, 3/06, 3/10, 25/28, 11/00,
1/04

(21) International Application Number: PCT/EP02/13025

(22) International Filing Date:

20 November 2002 (20.11.2002)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/331,986 21 November 2001 (21.11.2001) US
60/396,906 18 July 2002 (18.07.2002) US(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-
VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH).(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH
[AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BACH, Andrew,
Thomas [US/US]; 103 Park Avenue, Unit A-5, Summit
NJ 07901 (US). KAPA, Prasad, Koteswara [IN/US]; 4
Faber Road, Parsippany, NJ 07054 (US). LEE, George,
Thien-San [—/US]; 15 Bonnieview Lane, Towaco, NJ07082 (US). LOESER, Eric, M. [US/US]; 92-A Van Wyk
Road, Lake Hiawatha, NJ 07034 (US). SABIO, Michael,
Lloyd [US/US]; 46 Center Grove Road, Apt U-414,
Randolph, NJ 07869 (US). STANTON, James, Lawrence
[US/US]; 4 Fawnridge Road, Lebanon, NJ 08833 (US).
VEDANANDA, Thelaththani, Ralsinge [US/US]; 31
Edinburgh Drive, Randolph, NJ 07869 (US).(74) Agent: GROS, Florent; Novartis AG, Corporate Intel-
lectual Property, Patent and Trademark Department, CH-4002
Basel (CH).(81) Designated States (national): AR, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GR, GI,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH,
PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.(84) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).

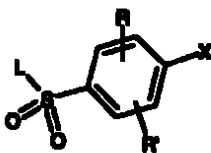
Published:

— with international search report

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

WO 03/043985 A1

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND METHODS OF USE



(I)

(57) Abstract: Compounds of the formula (I) provide pharmacological agents which are potent agonists of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs). Accordingly, the compounds of the instant invention are useful for the treatment of conditions mediated by the PPAR receptor activity in mammals. Such conditions include dyslipidemia, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, atherosclerosis, hypertriglyceridemia, heart failure, myocardial infarction, vascular diseases, cardiovascular diseases, hypertension, obesity, inflammation, arthritis, cancer, Alzheimer's disease, skin disorders, respiratory diseases, ophthalmic disorders, inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis and Crohn's disease. The compounds of the present invention are particularly useful in mammals as hypoglycemic agents for the treatment and prevention of conditions in which impaired glucose tolerance, hyperglycemia and insulin resistance are implicated, such as type-1 and type-2 diabetes, and Syndrome X. Preferred are the compounds of the invention which are dual agonists of PPAR α and PPAR γ receptors.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-32266A/USN	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 02/13025	International filing date (day/month/year) 20/11/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 21/11/2001
Applicant NOVARTIS AG		

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

This International Search Report consists of a total of 07 sheets.



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

1. Basis of the report

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



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

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



contained in the international application in written form.



filed together with the international application in computer readable form.



furnished subsequently to this Authority in written form.



furnished subsequently to this Authority in computer readable form.



the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.



the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

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

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

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant.



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

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant.



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

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



as suggested by the applicant.



because the applicant failed to suggest a figure.



because this figure better characterizes the invention.



None of the figures.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D209/12 C07D413/12 C07D205/04 C07D405/12 C07D207/48
C07D403/12 C07D401/12 C07D417/12 A61K31/40 A61K31/395
A61P3/04 A61P3/06 A61P3/10 A61P25/28 A61P11/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 92 03423 A (BRITISH BIO TECHNOLOGY) 5 March 1992 (1992-03-05) claims; examples 29,30	1-5,24
A	WO 00 50418 A (BARTH MARTINE ;BONDOUX MICHEL (FR); DODEY PIERRE (FR); FOURNIER IN) 31 August 2000 (2000-08-31) examples	1-31
A	WO 00 35442 A (MCCLELAND BRENT W ;SMITHKLINE BEECHAM CORP (US); WIDDOWSON KATHERI) 22 June 2000 (2000-06-22) examples	1-31
A	WO 99 00387 A (BARTH MARTINE ;OU KHAN (FR); BONDOUX MICHEL (FR); DODEY PIERRE (FR) 7 January 1999 (1999-01-07) table 1	1-31
	--- -/-	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

24 February 2003

Date of mailing of the international search report

05/03/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fazzi, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/13025

136

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61P1/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 32466 A (NOVARTIS ERFINDE VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); BUEHLMAYER PETER () 1 July 1999 (1999-07-01) examples	1-31
A	EP 0 557 843 A (BAYER AG) 1 September 1993 (1993-09-01) examples	1-31
A	EP 0 769 498 A (ONO PHARMACEUTICAL CO) 23 April 1997 (1997-04-23) claims; examples	1-31



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

24 February 2003

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fazz1, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 02/13025

137

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 20-23 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest.

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

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/13025

138

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9203423	A	05-03-1992	AT 198197 T 15-01-2001
			AT 172195 T 15-10-1998
			AU 658337 B2 06-04-1995
			AU 5309094 A 17-03-1994
			AU 657920 B2 30-03-1995
			AU 8421691 A 17-03-1992
			AU 655595 B2 05-01-1995
			AU 8426891 A 17-03-1992
			CA 2088742 A1 16-02-1992
			CA 2088761 A1 16-02-1992
			DE 69130362 D1 19-11-1998
			DE 69130362 T2 01-04-1999
			DE 69132497 D1 25-01-2001
			DE 69132497 T2 13-06-2001
			EP 0543858 A1 02-06-1993
			EP 0543861 A1 02-06-1993
			ES 2153820 T3 16-03-2001
			ES 2123511 T3 16-01-1999
			FI 930633 A 07-04-1993
			FI 930634 A 05-04-1993
			WO 9203422 A1 05-03-1992
			WO 9203423 A1 05-03-1992
			GR 3035511 T3 29-06-2001
			HK 1012336 A1 30-11-2001
			HU 67289 A2 28-03-1995
			HU 65983 A2 29-08-1994
			HU 9400003 A3 28-09-1994
			IE 912874 A1 26-02-1992
			IE 912875 A1 26-02-1992
			JP 3120075 B2 25-12-2000
			JP 11315070 A 16-11-1999
			JP 3218243 B2 15-10-2001
			JP 6500085 T 06-01-1994
			JP 2976004 B2 10-11-1999
			JP 6500316 T 13-01-1994
			KR 185959 B1 01-05-1999
			NO 930498 A 14-04-1993
			NO 930499 A 14-04-1993
			NO 972615 A 06-06-1997
			NO 973981 A 14-04-1993
			NZ 239408 A 23-12-1993
			NZ 239409 A 26-05-1994
			PT 98673 A ,B 31-07-1992
			PT 98674 A ,B 31-07-1992
			US 5451676 A 19-09-1995
			US 5200412 A 06-04-1993
			US 5180723 A 19-01-1993
			US 5276153 A 04-01-1994
			US 5274094 A 28-12-1993
			ZA 9106467 A 28-04-1993
WO 0050418	A	31-08-2000	FR 2790260 A1 01-09-2000
			AU 2809600 A 14-09-2000
			BG 105840 A 30-04-2002
			BR 0008221 A 20-11-2001
			CN 1340050 T 13-03-2002
			CZ 20013067 A3 14-11-2001
			EE 200100444 A 16-12-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/13025

139

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0050418	A	EP 1155013 A1	21-11-2001
		WO 0050418 A1	31-08-2000
		HR 20010619 A1	31-08-2002
		HU 0200281 A2	29-06-2002
		JP 2002537392 A	05-11-2002
		NO 20014048 A	20-08-2001
		NZ 513732 A	28-09-2001
		PL 350234 A1	18-11-2002
		SK 11922001 A3	03-12-2001
		US 6479515 B1	12-11-2002
WO 0035442	A 22-06-2000	AU 748799 B2	13-06-2002
		AU 3123700 A	03-07-2000
		BG 105661 A	28-02-2002
		BR 9916159 A	04-12-2001
		CA 2355890 A1	22-06-2000
		CN 1334726 T	06-02-2002
		CZ 20012150 A3	14-11-2001
		EP 1161232 A1	12-12-2001
		HU 0104686 A2	29-04-2002
		JP 2002532419 T	02-10-2002
		NO 20012948 A	15-06-2001
		PL 348179 A1	06-05-2002
		SK 8222001 A3	03-12-2001
		TR 200101772 T2	22-04-2002
		WO 0035442 A1	22-06-2000
		US 6500863 B1	31-12-2002
WO 9900387	A 07-01-1999	FR 2765222 A1	31-12-1998
		AU 8112798 A	19-01-1999
		EP 0991650 A1	12-04-2000
		WO 9900387 A1	07-01-1999
		JP 2002511089 T	09-04-2002
		PL 337691 A1	28-08-2000
		TR 9903245 T2	21-07-2000
		US 6384222 B1	07-05-2002
WO 9932466	A 01-07-1999	AU 2415299 A	12-07-1999
		WO 9932466 A1	01-07-1999
		ZA 9811705 A	07-09-1999
EP 0557843	A 01-09-1993	DE 4206045 A1	02-09-1993
		AU 653288 B2	22-09-1994
		AU 3377093 A	02-09-1993
		CA 2090267 A1	28-08-1993
		CN 1078468 A	17-11-1993
		CZ 9300157 A3	15-12-1993
		EP 0557843 A2	01-09-1993
		HU 64057 A2	29-11-1993
		JP 6041081 A	15-02-1994
		MX 9300766 A1	01-08-1993
		NZ 245999 A	26-10-1995
		PL 297870 A1	04-10-1993
		SK 14593 A3	06-10-1993
		US 5254543 A	19-10-1993
		ZA 9301370 A	23-03-1993
EP 0769498	A 23-04-1997	JP 9165365 A	24-06-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/13025

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0769498	A	AU 714025 B2	16-12-1999
		AU 6583796 A	10-04-1997
		CA 2186665 A1	28-03-1997
		EP 0769498 A1	23-04-1997
		HU 9602635 A2	28-11-1997
		JP 10251218 A	22-09-1998
		JP 2881688 B2	12-04-1999
		JP 9278742 A	28-10-1997
		KR 266467 B1	02-10-2000
		NO 964045 A	01-04-1997
		US 5998410 A	07-12-1999
		US 5795890 A	18-08-1998
		ZA 9608069 A	20-05-1997

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 4 -32266A/USN	
International application No. PCT/EP 02/13025	International filing date (day/month/year) 20 November 2002 (20.11.02)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 21 November 2001 (21.11.01)	
Title of invention HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND METHODS OF USE			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH		Telephone No. +4161 324 11 11	
		Facsimile No. +4161 322 75 32	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT			
State (that is, country) of nationality: AT		State (that is, country) of residence: AT	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) BACH, Andrew Thomas 103 Park Avenue, Unit A-5 Summit NJ 07901 US			
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Sheet No. 2.

International application No.
PCT/EP 02/13025

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

KAPA, Prasad Koteswara
4 Faber Road
Parsippany, NJ 07054
US

State (that is, country) of nationality:
IN

State (that is, country) of residence:
US

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

LEE, George Tien-San
15 Bonnieview Lane
Towaco, NJ 07082
US

State (that is, country) of nationality:
TW

State (that is, country) of residence:
US

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

LOESER, Eric M.
92-A Van Wyk Road
Lake Hiawatha, NJ 07034
US

State (that is, country) of nationality:
US

State (that is, country) of residence:
US

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

SABIO, Michael Lloyd
46 Center Grove Road, Apt U-414
Randolph, NJ 07869
US

State (that is, country) of nationality:
US

State (that is, country) of residence:
US

☒ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

STANTON, James Lawrence
4 Fawnridge Road
Lebanon, NJ 08833
US

State (that is, country) of nationality:
US

State (that is, country) of residence:
US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

VEDANANDA, Thalaththani Ralalage
31 Edinburgh Drive
Randolph, NJ 07869
US

State (that is, country) of nationality:
US

State (that is, country) of residence:
US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

☐ : Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☐ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☒ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)GRUBB, Philip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
4002 Basel
CH

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION****Statement concerning amendments:***

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filed

the description

☐

as originally filed

☐

as amended under Article 34

the claims

☐

as originally filed

☐

as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)

☐

as amended under Article 34

the drawings

☐

as originally filed

☐

as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). (This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English.....

☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☒ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| received | not received |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listings in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☒ other (specify): Request for a detailed preliminary examination |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants
The representative



09.05.2003

GRUBB, Philip AV 36671 + 46171

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.	☐ The applicant has been informed accordingly.
---	---

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.
--

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.
--

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 4-32266AJSN	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/EP02/13025	International filing date (day/month/year) 20.11.2002	Priority date (day/month/year) 21.11.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D209/12		
Applicant NOVARTIS AG		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion 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 12.05.2003	Date of completion of this report 28.11.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 23699 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 23699 - 4465	Authorized Officer Fazzi, R Telephone No. +49 89 23699-8510 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP02/13025**

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

1-57 as originally filed

Claims, Numbers

1-31 as originally filed

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

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

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

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

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

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

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

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP02/13025**

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. 20-23

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 20-23 with respect to 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.

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	1-31
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-31
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-19, 24-31
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP02/13025

1) Reference is made to the following documents:

D1: WO 92 03423 A
D2: WO 00 50418 A
D3: WO 00 35442 A
D4: WO 99 00387 A
D5: WO 99 32466 A
D6: EP-A-0 557 843
D7: EP-A-0 769 498

2) The present application relates to heterocyclic compounds of formula (I) useful for treating conditions associated with Retinoid X Receptor (RXR) and the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) families with the three subtypes PPAR α , PPAR δ and PPAR γ .

3) Reference to section III

Claims 20-23 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

4) Novelty (Reference to section V)

D1 discloses benzimidazole derivatives, which do not fall into the definition of present formula (I); the examples of D1 (cf. for instance ex. 29 and 30 on page 63 of D1) differ in fact from present formula (I) because of the provisos at the end of present claim 1.

D2 and D4 describe heterocyclic benzenesulphonamide compounds, which differ from present formula (I) in the present X-position (a -Cl group in D2 and a halogen atom in D4).

D3 and D5 do not specifically disclose any compounds falling into the definition of present formula (I).

D6 relates to substituted pyridones, which are excluded by the subject-matter of present claim 1 by means of provisos at the end of said claim.

D7 describes sulfonamide derivatives, which do not overlap with present formula (I) because

of the -COO group on the phenyl ring.

Thus, the subject-matter of current claims 1-31 is new in the sense of Article 33(2) PCT.

5) Inventive step (Reference to section V)

The problem to be solved by the present application may be regarded as the provision of further compounds useful for treating the conditions associated with the Retinoid X Receptor (RXR) and the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) families with the three subtypes PPAR α , PPAR δ and PPAR γ (such conditions can include for instance hyperlipidemia, atherosclerosis or heart failure as indicated in claim 26).

None of the mentioned documents addresses such a technical problem.

D1 to D7 disclose compounds which are structurally related to present formula (I) but which are either excluded from claim 1 by means of a proviso or which differ in some substituent groups on the phenyl ring.

Thus, present formula (I) can be considered to be non-obvious as the man skilled in the art, when facing the above-mentioned technical problem, would not have had any hints from D1-D7 in order to arrive to compounds presently claimed.

However in the description only 3 compounds have been tested out of the many variants claimed.

In this respect it is noticed that the breadth of the main claim should be such that it represents a reasonable generalisation over the examples provided, and should also be supported by the description. In the present case, having regard to the limited number of exemplified variants and to the few tested compounds (**not all functional groups have been tested**), it is questionable whether the scope of claim 1 is reasonable and justified. Moreover the use of broad terms like "optionally substituted" and "alkyl" for instance (cf. claims and description) renders it difficult to establish whether or not all the variants claimed represent an interchangeable solution of the technical problem.

The extent of a reasonable generalisation depends on the credibility that substantially all the alternatives claimed must be a solution to the problem. Extremely broad generalisations like "optionally substituted" are in contradiction with the basis of qualitative structure-activity-relationships. Taking into account the relevant state of the art and the common knowledge, it appears not to be predictable that all alternatives claimed would achieve the same technical effect.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP02/13025

Consequently, the subject-matter of present claims 1-31 does not meet the criteria of Article 33(3) PCT.

6) Industrial applicability (Reference to section V)

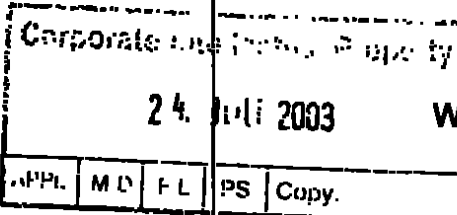
For the assessment of the present claims 20-23 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable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

7) Further observations

7.1) No prior art has been cited; contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D1-D7 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

7.2) The compound of example 7 on page 56 does not belong to formula (I) of claim 1.

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To: GRUBB, Philip NOVARTIS AG Corporate Intellectual Property Patent & Trademark Department CH-4002 Basel SUISSE		PCT WRITTEN OPINION (PCT Rule 66)	
 24. Juli 2003 APPL. MD FL PS Copy.		Date of mailing (day/month/year) 22.07.2003	
Applicant's or agent's file reference 4-32266A/USN		REPLY DUE within 3 month(s) from the above date of mailing	
International application No. PCT/EP02/13025	International filing date (day/month/year) 20.11.2002	Priority date (day/month/year) 21.11.2001	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D209/12			
Applicant NOVARTIS AG			

- This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.
- This opinion contains indications relating to the following items:
 - ☒ Basis of the opinion
 - ☐ Priority
 - ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - ☐ Lack of unity of invention
 - ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - ☐ Certain documents cited
 - ☐ Certain defects in the international application
 - ☐ Certain observations on the international application
- The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.6 and 66.9.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.
- The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 21.03.2004

Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epnu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Fazzi, R Formalities officer (incl. extension of time limits) Ullrich, J Telephone No. +49 89 2399-8048
---	--



I. Basis of the opinion

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 opinion as "originally filed"*):

Description, Pages

1-57 as originally filed

Claims, Numbers

1-31 as originally filed

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

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

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

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

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

5. ☐ This opinion 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 opinion.)

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 and will not be examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 20-23

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 20-23 with respect to 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.

2. A written opinion cannot be drawn 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 Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	
Inventive step (IS)	Claims	1-31
Industrial applicability (IA)	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP02/13025

1) Reference is made to the following documents:

D1: WO 92 03423 A
D2: WO 00 50418 A
D3: WO 00 35442 A
D4: WO 99 00387 A
D5: WO 99 32466 A
D6: EP-A-0 557 843
D7: EP-A-0 769 498

2) The present application relates to heterocyclic compounds of formula (I) useful for treating conditions associated with Retinoid X Receptor (RXR) and the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) families with the three subtypes PPAR α , PPAR δ and PPAR γ .

3) Reference to section III

Claims 20-23 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

4) Novelty (Reference to section V)

D1 discloses benzimidazole derivatives, which do not fall into the definition of present formula (I); the examples of D1 (cf. for instance ex. 29 and 30 on page 63 of D1) differ in fact from present formula (I) because of the provisos at the end of present claim 1.

D2 and D4 describe heterocyclic benzenesulphonamide compounds, which differ from present formula (I) in the present X-position (a -Cl group in D2 and a halogen atom in D4).

D3 and D5 do not specifically disclose any compounds falling into the definition of present formula (I).

D6 relates to substituted pyridones, which are excluded by the subject-matter of present claim 1 by means of provisos at the end of said claim.

D7 describes sulfonamide derivatives, which do not overlap with present formula (I) because of the -COO group on the phenyl ring.

Thus, the subject-matter of current claims 1-31 is new in the sense of Article 33(2) PCT.

5) Inventive step (Reference to section V)

The problem to be solved by the present application may be regarded as the provision of further compounds useful for treating the conditions associated with the Retinoid X Receptor (RXR) and the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) families with the three subtypes PPAR α , PPAR δ and PPAR γ (such conditions can include for instance hyperlipidemia, atherosclerosis or heart failure as indicated in claim 26).

None of the mentioned documents addresses such a technical problem.

D1 to D7 disclose compounds which are structurally related to present formula (I) but which are either excluded from claim 1 by means of a proviso or which differ in some substituent groups on the phenyl ring.

Thus, present formula (I) can be considered to be non-obvious as the man skilled in the art, when facing the above-mentioned technical problem, would not have had any hints from D1-D7 in order to arrive to compounds presently claimed.

However in the description only 3 compounds have been tested out of the many variants claimed.

In this respect it is noticed that the breadth of the main claim should be such that it represents a reasonable generalisation over the examples provided, and should also be supported by the description. In the present case, having regard to the limited number of exemplified variants and to the few tested compounds (not all functional groups have been tested), it is questionable whether the scope of claim 1 is reasonable and justified. Moreover the use of broad terms like "optionally substituted" and "alkyl" for instance (cf. claims and description) renders it difficult to establish whether or not all the variants claimed represent an interchangeable solution of the technical problem.

The extent of a reasonable generalisation depends on the credibility that substantially all the alternatives claimed must be a solution to the problem. Extremely broad generalisations like "optionally substituted" are in contradiction with the basis of qualitative structure-activity-relationships. Taking into account the relevant state of the art and the common knowledge, it appears not to be predictable that all alternatives claimed would achieve the same technical effect.

Consequently, the subject-matter of present claims 1-31 does not meet the criteria of Article 33(3) PCT.

6) Industrial applicability (Reference to section V)

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP02/13025

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

7) Further observations

7.1) No prior art has been cited; contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D1-D7 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

7.2) The compound of example 7 on page 56 does not belong to formula (I) of claim 1.

International Bureau of WIPO
PCT Examination Section
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20

March 15, 2004

Your Ref:

Our Ref:

JM

Case: 4-32266A/USN
International Application No. PCT/EP 02/13025

Ladies and Gentlemen

Please be informed of a change of address of the following inventor and applicant (for the United States of America only):

KAPA, Prasad Koteswara
new address: 31 Phillip Drive, Parsippany, NJ 07054, USA

LOESER, Eric M.
new address: 2393 Richmond St., Scotch Plains, NJ 07076, USA

STANTON, James Lawrence
new address: 8 Cedar Street, Charlestown, MA 02129, USA

VEDANANDA, Thalaththani Ralalage
new address: 4 Cox Lane, Shrewsbury MA 01545, USA

Yours very truly

In the name of the applicant
The representative



GRUBB, Philip GA 36671

PATENT COOPERATION TREATY

159

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent and Trademark Department
CH-4002 Basel
Switzerland

Date of mailing (day/month/year)

24 March 2004 (24.03.2004)

Applicant's or agent's file reference

4-32268A/USN

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2002/013025

International filing date (day/month/year)

20 November 2002 (20.11.2002)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

LOESER, Eric, M.
92-A Van Wyk Road
Lake Hiawatha, NJ 07034
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

LOESER, Eric, M.
2393 Richmond St.
Scotch Plains, NJ 07076
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.75

Authorized officer

Margret GODBERSEN (Fax 338 8975)

Telephone No. (41-22) 338 8328

PATENT COOPERATION TREATY

160

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent and Trademark Department
CH-4002 Basel
Switzerland

Date of mailing (day/month/year)

24 March 2004 (24.03.2004)

Applicant's or agent's file reference

4-32266A/USN

International application No.

PCT/EP2002/013025

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)

20 November 2002 (20.11.2002)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

STANTON, James, Lawrence
4 Fawnridge Road
Lebanon, NJ 08833
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

STANTON, James, Lawrence
8 Cedar Street
Charlestown, MA 02129
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.76

Authorized officer

Margret GODBERSEN (Fax 338 8975)

Telephone No. (41-22) 338 8328

PATENT COOPERATION TREATY

161

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent and Trademark Department
CH-4002 Basel
Switzerland

Date of mailing (day/month/year)

24 March 2004 (24.03.2004)

Applicant's or agent's file reference

4-32266A/USN

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2002/013025

International filing date (day/month/year)

20 November 2002 (20.11.2002)

1. The following indications appeared on record concerning:



the applicant



the inventor



the agent



the common representative

Name and Address

VEDANANDA, Thalaththani, Ralalage
31 Edinburgh Drive
Randolph, NJ 07869
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:



the person



the name



the address



the nationality



the residence

Name and Address

VEDANANDA, Thalaththani, Ralalage
4 Cox Lane
Shrewsbury, MA 01545
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:



the receiving Office



the designated Offices concerned



the International Searching Authority



the elected Offices concerned



the International Preliminary Examining Authority



other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.75

Authorized officer

Margret GODBERSEN (Fax 338 8975)

Telephone No. (41-22) 338 8328

ATENT COOPERATION TREATY

162

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent and Trademark Department
CH-4002 Basel
Switzerland

Date of mailing (day/month/year)

24 March 2004 (24.03.2004)

Applicant's or agent's file reference

4-32288A/USN

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2002/013025

International filing date (day/month/year)

20 November 2002 (20.11.2002)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

KAPA, Prasad, Koteswara
4 Faber Road
Parsippany, NJ 07054
United States of America

State of Nationality

IN

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

KAPA, Prasad, Koteswara
31 Phillip Drive
Parsippany, NJ 07054
United States of America

State of Nationality

IN

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.88.75

Authorized officer

Margret GODBERSEN (Fax 338 8975)

Telephone No. (41-22) 338 9328

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓		
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Claudia M Nueva

Fecha:

RAD: 04-57489

MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS			
Numero : 17398			
Fecha : 16/04/1997			
Conferido: NOVARTIS AG (NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC.)			
Pais : CH SUIZA			
Ciudad : 3 BASILEA			
Represent: S Sustituir: S Desisttr: S			
No. Radicacion : 97 19953 Clase: 0 Seav: 0 Seac: 0			
Inscncia		Codigo	Nombre
1	5376	ESCOBAR URIBE JIMENA	
2	287	ESCOBAR URIBE IGNACIO	
Encontrados (1/1) registro(s)			



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Oficio N°
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado
NOVARTIS AG

ASUNTO:	Radicación N°	04-57489
	Solicitud internacional	PCT/EP2002/13025
	Fecha inicio fase nacional	21/06/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001
		07613

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

- El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9).

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

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

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 21 de ago. 2004.

400/20/56
93/02/004