

[Handwritten signature]



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

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.- F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS QUIRALES DE OXAZOL-ÁCIDO ARILPROPIÓNICO Y SU USO COMO AGONISTAS PPAR".- Clase C07D 263/32.-Expediente número 05-029.209.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 08 de Agosto de 2008.
2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **2178** bajo los acápites de Claridad, Excepciones a la patentabilidad, Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso, Novedad y Nivel inventivo, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos y las siguientes modificaciones realizadas a la solicitud en cuestión, mediante lo cual no sólo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente invención.
3. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD**

El señor Examinador ha objetado la claridad de la presente solicitud con base en los siguientes argumentos:

224
29
213

Reivindicaciones

- ***"Los términos "arilo", "heteroarilo", "alquilo inferior", "fluoroalquilo inferior", "hidroxialquilo inferior", "alcoxi inferior-alquilo inferior" y en general todos los sustituyentes que contienen el término "inferior" que se encuentran dentro de la reivindicación 1, así como en el resto del capítulo reivindicatorio son muy amplios y pueden incluir compuestos que no se encuentran revelados en la descripción."***

Atendiendo a lo anterior, y con base en las definiciones dadas en las páginas 6 a 8 de la descripción para los términos objetados por el señor Examinador, el solicitante ha decidido incluir en la reivindicación 1 las siguientes condiciones:

El término "alquilo inferior", solo o en combinación con otros grupos se refiere a un radical alquilo monovalente de cadena lineal o ramificada de uno a siete átomos de carbono;

El término "alcoxi inferior" se refiere al grupo R'-O-, en donde R' significa alquilo inferior;

El término "alquenilo inferior", solo o en combinación significa un residuo hidrocarburo que comprende un enlace olefínico y hasta 8 átomos de carbono;

El término "alqueniloxi inferior" significa un grupo R''-O-, en donde R'' es alquenilo inferior;

El término "arilo" se refiere al grupo fenilo o naftilo; y,

El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de 5 o 6 miembros, que puede comprender 1, 2 o 3 átomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y/o azufre.

Como puede notarse, la adición de dichas definiciones en la reivindicación 1 restringe drásticamente el alcance de los términos objetados, y le proporciona total claridad a la materia revelada en la presente solicitud. Adicionalmente, resulta de gran importancia resaltar

27/3/24

que las reivindicaciones 2 a 19 son dependientes de la reivindicación 1, y por lo tanto, se encuentran cobijadas por las definiciones previamente mencionadas.

- ***"La reivindicación 26 es redundante con respecto a todo lo que se reivindica y es innecesaria."***

Frente a este particular, me permito manifestar que el solicitante de la invención en cuestión ha decidido eliminar la reivindicación 26 originalmente presentada, con lo cual se supera satisfactoriamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

4. **EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD**

De otro lado, el señor Examinador afirma lo siguiente en su Concepto Técnico:

"El contenido de la reivindicación 22, que trata de "Un método para el tratamiento...", no es patentable, debido a que se relaciona con métodos de tratamiento aplicados a un ser humano o animal"

Atendiendo a lo anterior, me permito manifestar que el solicitante ha decidido eliminar la reivindicación 22 originalmente presentada, con lo cual se supera satisfactoriamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

5. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO O A UN SEGUNDO USO**

Asimismo, el señor Examinador argumenta lo siguiente en su Concepto Técnico:

"El contenido de las reivindicaciones 23-25, que trata de "Uso de un compuesto...", no es patentable, debido a que la legislación vigente únicamente contempla los productos y procedimientos como objeto de patente"

En respuesta a lo anterior, me permito manifestar que el solicitante de la invención en cuestión ha decidido eliminar las reivindicaciones 23 a 25 originalmente presentadas, con lo cual se supera satisfactoriamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

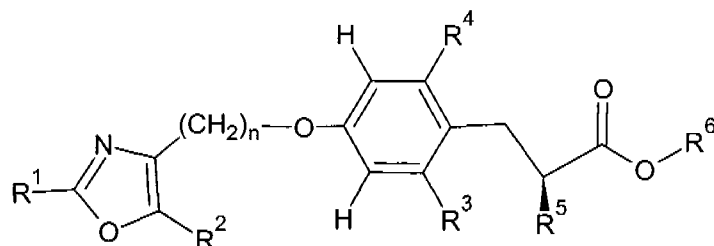
Ahora bien, como resultado de las modificaciones mencionadas en los numerales 3, 4 y 5 del presente memorial, me permito manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio que se remite a ese Despacho (anexo ii) está compuesto por 21 reivindicaciones.

Finalmente, cabe resaltar que dicho nuevo capítulo reivindicatorio cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en los Artículos 20, 21, 30 y 34 de la Decisión 486 de 2000.

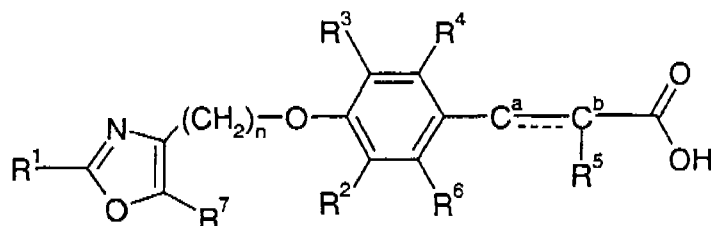
6. EVALUACIÓN DE LA NOVEDAD

El señor Examinador ha objetado la novedad de las reivindicaciones 1 a 21 de la presente solicitud basándose en las enseñanzas del documento CO 03 099665 (D1).

En este sentido, el señor Examinador afirma básicamente que en la presente solicitud se reivindican compuestos que tienen la siguiente fórmula:



mientras que en la publicación CO 03 99665 se enseñan compuestos derivados de ácido oxazol carboxílico de fórmula:



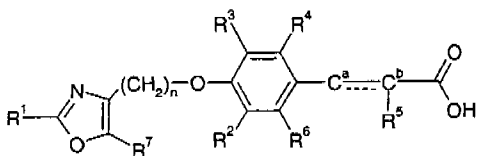
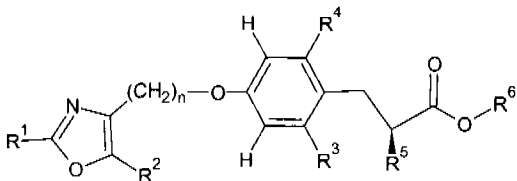
en donde n es 1, 2 ó 3; R¹ es arilo o heteroarilo, R² y R³ son H; R⁴ y R⁶ son H, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alqueniloxilo inferior; y donde los compuestos preferidos son aquellos en donde n es 1 y la configuración es S;

Con base en lo anterior, el señor Examinador argumenta que al comparar elemento por elemento, muchos de los compuestos que se reivindican son iguales a los del documento citado y pueden afectar la novedad de la presente solicitud.

27/2/76

Ahora bien, en respuesta a las objeciones de novedad previamente señaladas, inicialmente me permito señalar que los compuestos que hacen parte de la fórmula Markush revelada en la invención en cuestión y que se solapan con la estructura química general del documento D1, representan tan solo un grupo específico de compuestos con respecto al amplio alcance de la fórmula Markush enseñada en dicha anterioridad.

Para resaltar lo anterior, a continuación me permito presentar un cuadro comparativo entre los posibles significados de las variables empleadas en la estructura química general enseñada en **D1** (R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 , n , C^a y C^b) y las empleadas en la estructura química general de la solicitud de patente en cuestión (R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n):

DOCUMENTO D1	SOLICITUD DE PATENTE BAJO ESTUDIO
	
R^1 es arilo, definido como un grupo fenilo o naftilo que puede estar opcionalmente mono- o multi-sustituido por halógeno, hidroxilo, CN, CF_3, NO_2, NH_2, $N(H, \text{alquilo } C_1-C_7)$, $N(\text{alquilo } C_1-C_7)_2$, carboxi, aminocarbonil, alquilo C_1-C_7, alcoxilo C_1-C_7, fenilo y/o feniloxilo; ó R^1 es heteroarilo, definido como un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede comprender 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y/o S, o un grupo bicíclico aromático que comprende dos anillos de 5 o 6 miembros, en los cuales uno o ambos anillos pueden contener 1, 2 o 3 átomos seleccionados de N, O y/o S, cada grupo heteroarilo puede estar opcionalmente mono o multi sustituido por halógeno, hidroxilo, CN, CF_3, NO_2, NH_2, $N(H, \text{alquilo } C_1-C_7)$, $N(\text{alquilo } C_1-C_7)_2$, carboxi, aminocarbonil, alquilo C_1-C_7, alcoxilo C_1-C_7, fenilo y/o feniloxilo; y los grupos alquilo C_1-C_7 pueden estar sustituidos con halógeno, hidroxilo, alcoxilo C_1-C_7, NH_2, $N(H, \text{alquilo } C_1-C_7)$ ó $N(\text{alquilo } C_1-C_7)_2$.	Corresponde a R^1 y representa un grupo fenilo ó naftilo, ó es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que puede comprender 1, 2 ó 3 átomos seleccionados entre N, O y S.

228
235
207

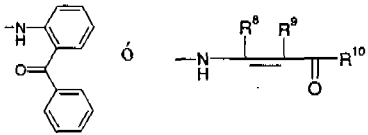
DOCUMENTO D1	SOLICITUD DE PATENTE BAJO ESTUDIO
R², R³, R⁴ y R⁶ independientemente el uno del otro son hidrógeno, hidroxilo, alqueno C₂-C₈, halógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxilo C₁-C₇; donde al menos uno de R², R³, R⁴ y R⁶ no es hidrógeno, ó, R³ y R⁴ están unidos el uno al otro para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos y R³ y R⁴ juntos son -CH=CH-S-, -S-CH=CH-, -CH=CH-O-, -O-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, -(CH₂)₃₋₅-, -O-(CH₂)₂₋₃-, ó -(CH₂)₂₋₃-O-;	Dos de dichas variables (R² y R³ de D1) corresponden exclusivamente a átomos de hidrógeno, y las otras dos variables (R⁴ y R⁶ de D1) corresponden a las variables R³ y R⁴ que significan de manera independiente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, fluoro-alquilo inferior, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxi-inferior alquilo-inferior, alcoxi inferior, fluoro-alcoxi inferior, hidroxilo-alcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior ó alqueno inferior; en donde al menos uno de R³ y R⁴ no es hidrógeno.
R⁵ es alcoxilo C₁-C₇, alquenoiloxilo C₂-C₅,  donde R⁸ y R⁹ es hidrógeno ó alquilo C₁-C₇ y donde R¹⁰ es arilo, tal como se definió previamente.	Corresponde a R⁵ que significa alcoxi inferior, fluoro-alcoxi inferior, alquenoiloxi inferior, fluoro-alquenoiloxi inferior, ariloxi, aril-alcoxi inferior ó aril-fluoro-alcoxi inferior.
R⁷ es hidrógeno o alquilo C1-C7	Corresponde a R² que significa hidrógeno, alquilo inferior o fluoro alquilo inferior
n es 1, 2 o 3	Corresponde a n que significa 1
C^a y C^b conforman un enlace carbono-carbono sencillo o doble	Corresponde a un enlace sencillo
Corresponde a hidrógeno	R⁶ es hidrógeno o alquilo inferior

Tabla 1. Análisis comparativo entre los posibles significados de las variables empleadas en las fórmulas Markush reveladas en el documento **D1** y en la presente solicitud.

Como puede notarse de la tabla anterior, los compuestos revelados en la presente invención que caen dentro del alcance de la estructura química general del documento **D1** efectivamente representan un subgrupo específico de compuestos que hacen parte de la amplia fórmula química general enseñada en tal anterioridad, y tal como se establece en el Manual Andino de Patentes:

Handwritten signature and initials

"Una fórmula general no destruye la novedad de un compuesto o un subgrupo de compuestos incluidos en ella. Compuestos específicos en un documento destruyen la novedad de una fórmula general"¹ (el subrayado es mío).

De otro lado, en este punto resulta pertinente resaltar que el solicitante ha modificado la reivindicación 1 mediante la exclusión expresa de la siguiente lista de compuestos:

Ácido 2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico;

Ácido 2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico;

Ácido 2-etoxi-3-{4-[2-(4-etil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico;

Ácido 3-{4-[2-(4-tert-butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-etoxi-propiónico;

Ácido 2-etoxi-3-{4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico;

Ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-etoxi-propiónico;

Ácido 3-{4-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-etoxi-propiónico;

Ácido 3-{4-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-etoxi-propiónico;

Ácido 2-etoxi-3-{4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico; y,

Ácido 2-etoxi-3-{4-[2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico,

¹ SECRETARÍA GENERAL DE LA COMUNIDAD ANDINA. Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina; Lima, Perú; 2004; página 71.

Handwritten signature and initials

los cuales caen dentro del alcance de la presente solicitud y habían sido explícitamente revelados en el documento D1, ya que corresponden a los compuestos 129, 130, 131, 132, 133, 137, 144, 145, 147 y 148 enseñados en las páginas 30 y 31 de dicha anterioridad.

Adicionalmente, en este punto resulta importante mencionar que los compuestos 2, 3 y 4 de la reivindicación 15 actualmente presentada también han sido eliminados, toda vez que corresponden a los compuestos 5, 1 y 9 de la lista de compuestos que expresamente fue excluida en la nueva reivindicación 1.

Como consecuencia de lo anterior, me permito manifestar que ninguno de los compuestos explícitamente revelados en el documento D1 se encuentra comprendido dentro de la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud, hecho que corrobora el inequívoco carácter novedoso de la invención en cuestión, y demuestra que dicha solicitud cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 16 de la Decisión 486.

7. EVALUACIÓN DEL NIVEL INVENTIVO

En relación con las objeciones expuestas por el señor Examinador con respecto al nivel inventivo de la presente invención, atentamente me permito aclarar que de acuerdo con las disposiciones del Artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 y los lineamientos establecidos en el Manual Andino de Patentes², **el documento D1 puede ser tenido en cuenta únicamente para estudiar la novedad de la materia revelada en la presente solicitud, toda vez que dicha anterioridad fue presentada ante la Superintendencia de Industria y Comercio antes de la fecha de presentación a nivel nacional de la solicitud en cuestión, pero su publicación internacional se realizó después de la fecha de prioridad reivindicada para este caso, tal y como puede constatarse en la carátula de los documentos WO 04/031162 y WO 02/092084 (anexo iii).**

En consecuencia, es necesario señalar que dichas objeciones carecen de sustento jurídico, y por lo tanto, no pueden ser incluidas en el examen de patentabilidad realizado por ese Despacho.

² Ibid; página 74.

21 240230

En vista de lo anterior, me permito manifestar que las objeciones de nivel inventivo expuestas en el Concepto Técnico N° 2178 han sido satisfactoriamente superadas, y por lo tanto, es claro que la presente solicitud cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad requeridas en el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

8. **CONCESIÓN DE PATENTE EUROPEA**

De otro lado, atentamente me permito resaltar ante ese Despacho que la solicitud de patente en cuestión fue aceptada por la Oficina Europea de Patentes, y como consecuencia de ello, la patente correspondiente fue concedida bajo el código EP 1 551 814 B1 (anexo iv), siendo ésto un indicio claro de que la materia revelada en la presente invención sí cumple con los requisitos de claridad, novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial, exigidos tanto por la Oficina Europea de Patentes como por la Decisión Andina 486.

9. **CONCLUSIÓN**

De conformidad con el análisis técnico realizado a lo largo del presente memorial, es claro que en vista de las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, así como de los argumentos técnicos presentados para demostrar el inequívoco carácter novedoso de dicho nuevo capítulo reivindicatorio frente a las enseñanzas del documento D1, es completamente claro que se han superado la totalidad de las objeciones expuestas por el señor Examinador en contra de la patentabilidad de la presente invención, y por lo tanto, dicha solicitud es merecedora del privilegio de patente solicitado.

10. Anexo al presente memorial me permito presentar:

- (i) Recibo número 08-84.527, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, el cual acredita el pago de las modificaciones realizadas;
- (ii) Copia del nuevo capítulo reivindicatorio, el cual reemplaza al actualmente presentado, y en el que se han realizado las modificaciones mencionadas en el presente memorial;
- (iii) Copia de la carátula del documento WO 02/092084; y
- (iv) Copia de la carátula y el capítulo reivindicatorio de la patente EP 1 551 814 B1.

232
247
250

11. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLORED RICAURTE

T.P. 53.215

RECORDE SEPT. 20 1900.

RECORDE SEPT. 20 1900.

RECORDE

RECORDE

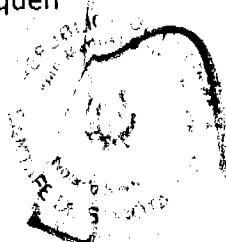
RECORDE

Com. Alicia Lloreda Ricaurte

39690713
T.P. = 53215


ALICIA LLORED RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-029209- -00003-0000

Fecha: 2008-10-30 16:14:26 Dep. 2020 NULCREACIONE
Ira. 11 PATENTILYII Lve: 379 PASLNACIONALI
Act. 444 RLSPUESTIARELQUE Folios: 24

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 84,527
FECHA : OCTUBRE 27 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	No. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
LLSREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80211740	27/10/2008	9,353,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

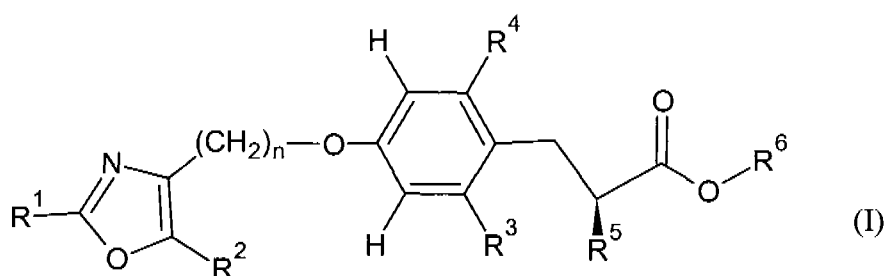
RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Compuestos de fórmula (I)



en donde

R¹ es arilo ó heteroarilo;

R² es hidrógeno, alquilo inferior, o fluoro-alquilo inferior;

R³ y R⁴ independientemente uno del otro son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, fluoro-alquilo inferior, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluoro-alcoxi inferior, hidroxilo-alcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, o alqueno inferior.

en donde al menos uno de R³ y R⁴ no es hidrógeno;

R⁵ es alcoxi inferior, fluoro-alcoxi inferior, alquenoiloxi inferior, fluoro-alquenoiloxi inferior, ariloxi, aril-alcoxi inferior, o aril-fluoro-alcoxi inferior;

R⁶ es hidrógeno o alquilo inferior;

1077 244 233

n es 1;

y sales aceptables farmacéuticamente y/o ésteres aceptables farmacéuticamente de los mismos.

en donde

el término "alquilo inferior", solo o en combinación con otros grupos se refiere a un radical alquilo monovalente de cadena lineal o ramificada de uno a siete átomos de carbono;

El término "alcoxi inferior" se refiere al grupo R'-O-, en donde R' significa alquilo inferior;

El término "alquenilo inferior", solo o en combinación significa un residuo hidrocarburo que comprende un enlace olefínico y hasta 8 átomos de carbono;

El término "alqueniloxi inferior" se refiere a un grupo R''-O-, en donde R'' es alquenilo inferior;

El término "arilo" se refiere al grupo fenilo o naftilo; y,

El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de 5 o 6 miembros, el cual puede comprender 1, 2 o 3 átomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre;

y con la condición de que los compuestos:

Ácido 2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico;

Ácido 2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico;

B⁶ 298 234

Ácido 2-etoxi-3-{4-[2-(4-etil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico;

Ácido 3-{4-[2-(4-tert-butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-etoxi-propiónico;

Ácido 2-etoxi-3-{4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico;

Ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-etoxi-propiónico;

Ácido 3-{4-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-etoxi-propiónico;

Ácido 3-{4-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-etoxi-propiónico;

Ácido 2-etoxi-3-{4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico;

Ácido 2-etoxi-3-{4-[2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico;

son excluidos.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es fenilo sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, y fluoro-alquilo inferior.

3. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde R¹ es fenilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes independientemente

237
206
236

seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior, alcoxi inferior, y halógeno.

4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^1 es fenilo, 2-metil-fenilo, 4-isopropoxi-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 4-isopropil-fenilo, 2-etoxi-4-fluoro-fenilo, 3-metoxi-fenilo, o 4-tert-butil-fenilo.

5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^2 es hidrógeno o alquilo inferior.

6. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^2 es hidrógeno o metilo.

7. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^3 y R^4 independientemente uno del otro son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, fluoro-alquilo inferior, o alcoxi inferior, en donde al menos uno de R^3 y R^4 no es hidrógeno.

8. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^3 es hidrógeno o metilo.

9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R^4 es metilo, etilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi o isopropoxi.

10. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^5 es alcoxi inferior.

11. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^5 es metoxi o etoxi.

12. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R⁶ es hidrógeno.

13. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde R¹ es fenilo sustituido con metilo y/o fluor, R² es alquilo inferior, R³ es hidrógeno, R⁴ es alquilo inferior, R⁵ es alcoxi inferior y R⁶ es hidrógeno.

14. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde R¹ es 2-metil-fenil o 2-fluoro-fenilo, R² es metilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo, R⁵ es etoxi, y R⁶ es hidrógeno.

15. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 seleccionado del grupo que consiste en

Ácido (S)-2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-{4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-{2-etil-4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-[2-fluoro-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico,

Ácido (S)-3-[2-cloro-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-propiónico,

Ácido (S)-3-{2-cloro-4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico,

Ácido (S)-3-{2-cloro-4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-2-trifluorometil-fenil]-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-{4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metoxi-fenil}-propiónico,

Ácido (S)-3-[2,6-dimetil-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-{4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2,6-dimetil-fenil}-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-{4-[2-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico,

Ácido (S)-3-{4-[2-(4-tert-butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metoxi-fenil}-2-etoxi-propiónico, y

Ácido (S)-3-{4-[2-(4-tert-butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-isopropoxi-fenil}-2-etoxi-propiónico,

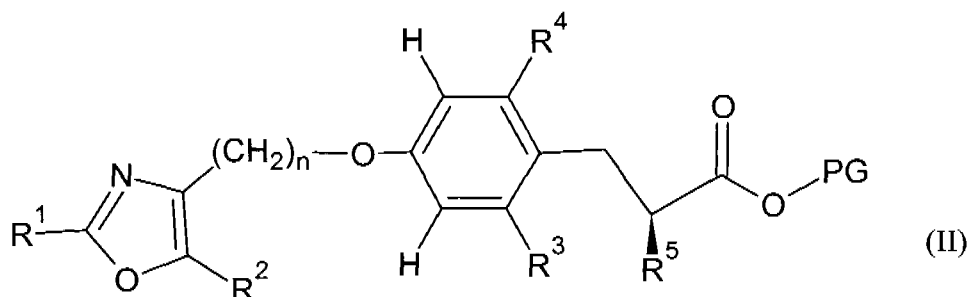
y sales aceptables farmacéuticamente y/o ésteres aceptables farmacéuticamente de los mismos.

16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 que es el ácido (S)-2-etoxi-3-{4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico y sales aceptables farmacéuticamente y/o ésteres aceptables farmacéuticamente del mismo.

17. Un proceso para la elaboración de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, cuyo

240
238
249

proceso comprende la eliminación de un grupo protector en un compuesto de fórmula (II)



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y n son tal como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y PG es un grupo protector.

18. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 cuando se elaboran mediante un proceso de acuerdo con la reivindicación 17.

19. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y un vehículo y/o adyuvante aceptable farmacéuticamente.

20. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para sus uso como sustancias activas terapéuticamente.

21. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para sus uso como sustancias activas terapéuticamente para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están moduladas por agonistas $PPAR\alpha$ y/o $PPAR\gamma$.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



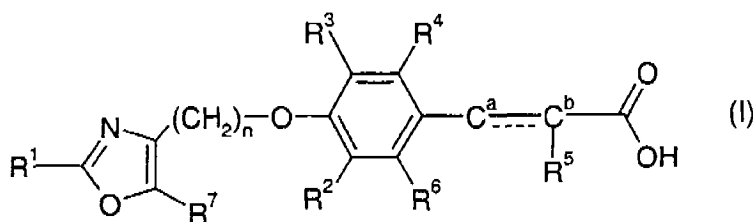
(43) International Publication Date
21 November 2002 (21.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/092084 A1

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 31/421, 31/422, A61P 3/10, C07D 263/22, 413/12
- (74) Agent: WITTE, Hubert; 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).
- (21) International Application Number: PCT/EP02/04962
- (22) International Filing Date: 6 May 2002 (06.05.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
01111745.4 15 May 2001 (15.05.2001) EP
- (71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CI, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: CARBOXYLIC ACID SUBSTITUTED OXAZOLE DERIVATIVES FOR USE AS PPAR-ALPHA AND -GAMMA ACTIVATORS IN THE TREATMENT OF DIABETES



(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula (I) wherein R¹ to R⁷ are as defined in the description and claims, and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof. The compounds are useful for the treatment of diseases such as diabetes.

WO 02/092084 A1

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 April 2004 (15.04.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/031162 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 263/32, A61K 31/421, A61P 3/10

(74) Agent: WITTE, Hubert; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/011030

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

(22) International Filing Date: 6 October 2003 (06.10.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
02022286.5 7 October 2002 (07.10.2002) EP

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).

(72) Inventors: BINGGELI, Alfred; Im Kugelfang 50, CH-4102 Binningen (CH). BOEHRINGER, Markus; Dachsweg 4, CH-4313 Moehlin (CH). GRETHER, Uwe; Hugemattweg 10b, 79541 Loerrach (DE). HILPERT, Hans; Gustav Bay-Strasse 34, CH-4142 Münchenstein (CH). HIRTH, Georges; 7, rue de l'Ancre, F-68330 Huningue (FR). MAERKI, Hans-Peter; Seltisbergerstrasse 75, CH-4059 Basle (CH). MEYER, Markus; Maurenweg 6, 79395 Neuenburg (DE). MOHR, Peter; Benkenstrasse 26, CH-4054 Basle (CH). RICKLIN, Fabienne; 6, impasse des Cerisiers, F-68490 Hombourg (FR).

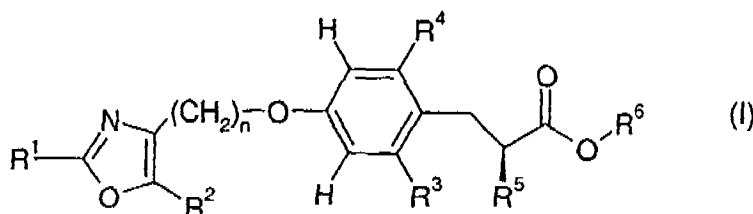
Published:

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

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

WO 2004/031162 A1

(54) Title: CHIRALE OXAZOLE-ARYLPROPIONIC ACID DERIVATIVES AND THEIR USE AS PPAR AGONISTS



(57) Abstract: The present invention relates to compounds of Formula (I), wherein R¹ to R⁶ and n are as defined in the description and claims, and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof. The compounds are useful for the treatment and/or prevention of diseases, which are modulated by PPAR α and/or PPAR γ agonists as e.g. type II diabetes.



(11) EP 1 551 814 B1

(12) EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Date of publication and mention
of the grant of the patent:
23.07.2008 Bulletin 2008/30

(51) Int Cl:
C07D 263/32 (2006.01) A61K 31/421 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(21) Application number: 03757914.1

(86) International application number:
PCT/EP2003/011030

(22) Date of filing: 06.10.2003

(87) International publication number:
WO 2004/031162 (15.04.2004 Gazette 2004/16)

(54) CHIRALE OXAZOLE-ARYLPROPIONIC ACID DERIVATIVES AND THEIR USE AS PPAR
AGONISTS

CHIRALE OXAZOLYLARYLPROPIONSÄURE DERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS PPAR
AGONISTEN

DERIVES D'ACIDE OXAZOLE-ARYLPROPIONIQUE CHIRAL ET LEUR UTILISATION EN TANT
QU'AGONISTES DU RECEPTEUR PPAR

(84) Designated Contracting States:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IT LI LU MC NL PT RO SE SI SK TR
Designated Extension States:
LT LV

- HIRTH, Georges
F-68000 Colmar (FR)
- MAERKI, Hans-Peter
CH-4059 Basle (CH)
- MEYER, Markus
79395 Neuenburg (DE)
- MOHR, Peter
CH-4054 Basle (CH)
- RICKLIN, Fabienne
F-68490 Hombourg (FR)

(30) Priority: 07.10.2002 EP 02022286

(43) Date of publication of application:
13.07.2005 Bulletin 2005/28

(73) Proprietor: F. Hoffmann-La Roche AG
4070 Basel (CH)

(74) Representative: Salud, Carlos E.
F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel (CH)

- (72) Inventors:
- BINGGELI, Alfred
CH-4102 Binningen (CH)
 - BOEHRINGER, Markus
CH-4313 Moehlin (CH)
 - GREITHER, Uwe
79588 Efringen-Kirchen (DE)
 - HILPERT, Hans
CH-4142 Münchenstein (CH)

(56) References cited:
WO-A-00/08002 WO-A-02/16331
WO-A-02/092084

Remarks:

The file contains technical information submitted after
the application was filed and not included in this
specification

Note: Within nine months of the publication of the mention of the grant of the European patent in the European Patent Bulletin, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to that patent, in accordance with the Implementing Regulations. Notice of opposition shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

244 245 246 247

Example 53

a) (S)-2-Ethoxy-3-[2-fluoro-4-(5-methyl-2-o-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-phenyl]-propionic acid methyl ester

[0249] In analogy to the procedure described in example 1 f), (2S)-2-ethoxy-3-(2-fluoro-4-hydroxy-phenyl)-propionic acid methyl ester (example 13 f)) was reacted with 4-chloromethyl-5-methyl-2-o-tolyl-oxazole (example 1 e)) in the presence of cesium carbonate and potassium iodide to yield (S)-2-ethoxy-3-[2-fluoro-4-(5-methyl-2-o-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-phenyl]-propionic acid methyl ester as colorless oil.
MS: 450.4 (M+Na)⁺, 445.4 (M+NH₄)⁺, 428.5 (M+H)⁺, 391.4, 279.3, 227.4, 186.3.

b) (S)-2-Ethoxy-3-[2-fluoro-4-(5-methyl-2-o-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-phenyl]-propionic acid

[0250] In analogy to the procedure described in example 1 g), (S)-2-ethoxy-3-[2-fluoro-4-(5-methyl-2-o-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-phenyl]-propionic acid methyl ester was treated with LiOH to obtain (S)-2-ethoxy-3-[2-fluoro-4-(5-methyl-2-o-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-phenyl]-propionic acid as colorless liquid.
MS: 412.2 (M-H)⁻, 366.2.

Example A

[0251] Tablets containing the following ingredients can be manufactured in a conventional manner:

Ingredients	Per tablet
Compound of formula (I)	10.0 - 100.0 mg
Lactose	125.0 mg
Maize starch	75.0 mg
Talc	4.0 mg
Magnesium stearate	1.0 mg

Example B

[0252] Capsules containing the following ingredients can be manufactured in a conventional manner:

Ingredients	Per capsule
Compound of formula (I)	25.0 mg
Lactose	150.0 mg
Maize starch	20.0 mg
Talc	5.0 mg

Example C

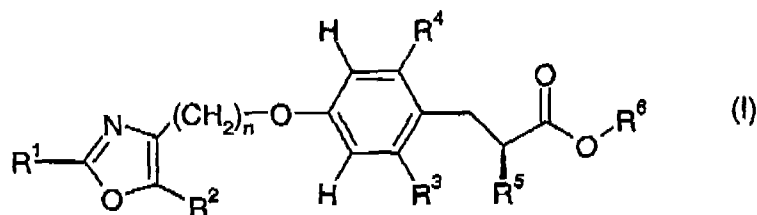
[0253] Injection solutions can have the following composition:

Compound of formula (I)	3.0 mg
Gelatine	150.0 mg
Phenol	4.7 mg
Sodium carbonate	to obtain a final pH of 7
Water for injection solutions	ad 1.0 ml

Claims

1. Compounds of formula (I)

245 241
745
274



15 wherein

15 R¹ is phenyl optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of lower-alkyl, lower-alkoxy, halogen, and fluoro-lower-alkyl;
 R² is hydrogen or lower-alkyl;
 R³ and R⁴ independently from each other are hydrogen, hydroxy, halogen, lower-alkyl, fluoro-lower-alkyl, or lower-alkoxy,
 wherein at least one of R³ and R⁴ is not hydrogen;
 20 R⁵ is lower-alkoxy;
 R⁶ is hydrogen or lower-alkyl;
 n is 1;

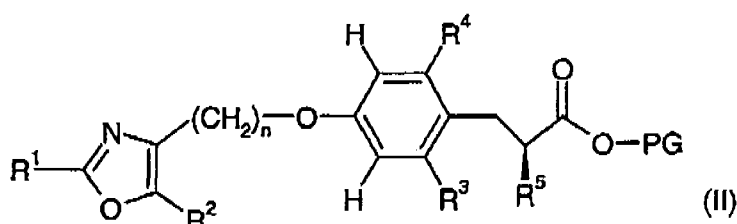
25 and pharmaceutically acceptable salts and/or pharmaceutically acceptable esters thereof, wherein the term "lower" means a group consisting of one to seven carbon atoms and the term "pharmaceutically acceptable esters" means derivatives in which a carboxy group has been converted to an ester.

- 30 2. Compounds according to claim 1, wherein R¹ is phenyl optionally substituted with 1 to 2 substituents independently selected from the group consisting of lower-alkyl, lower-alkoxy, and halogen.
- 35 3. Compounds according to any one of claims 1 to 2, wherein R¹ is phenyl, 2-methyl-phenyl, 4-isopropoxy-phenyl, 4-fluoro-3-methyl-phenyl, 2-fluoro-phenyl, 4-isopropyl-phenyl, 2-ethoxy-4-fluoro-phenyl, 3-methoxy-phenyl, or 4-tert-butyl-phenyl.
- 40 4. Compounds according to any one of claims 1 to 3, wherein R² is hydrogen or methyl.
5. Compounds according to any one of claims 1 to 4, wherein R³ is hydrogen or methyl.
- 45 6. Compounds according to any one of claims 1 to 5, wherein R⁴ is methyl, ethyl, fluoro, chloro, trifluoromethyl, hydroxy, methoxy, ethoxy, or isopropoxy.
7. Compounds according to any one of claims 1 to 6, wherein R⁵ methoxy or ethoxy.
8. Compounds according to any one of claims 1 to 7, wherein R⁶ is hydrogen.
- 50 9. Compounds according to any one of claims 1 to 8, wherein R¹ is phenyl substituted with methyl and/or fluorine, R² is lower-alkyl, R³ is hydrogen, R⁴ is lower-alkyl, R⁵ is lower-alkoxy, and R⁶ is hydrogen.
10. Compounds according to any one of claims 1 to 9, wherein R¹ is 2-methyl-phenyl or 2-fluoro-phenyl, R² is methyl, R³ is hydrogen, R⁴ is methyl, R⁵ is ethoxy, and R⁶ is hydrogen.
- 55 11. Compounds according to any one of claims 1 to 10 selected from the group consisting of
 (S)-2-Ethoxy-3- (2-methyl-4-(5-methyl-2-o-tol)4-oxazol-4-ylmethoxy)-phenyl-propionic acid,
 (S)-2-Ethoxy-3-{4-[2-(4-isopropoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl}-propionic acid,
 (S)-2-Ethoxy-3-[2-methyl-4-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-phenyl]-propionic acid,
 (S)-2-Ethoxy-3-{4-[2-(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl}-propionic acid,
 (S)-2-Ethoxy-3-{4-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl}-propionic acid,
 (S)-2-Ethoxy-3-{2-ethyl-4-[2-(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-phenyl}-propionic acid,

246 24
744
255

- (S)-2-Ethoxy-3-[2-fluoro-4-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-phenyl]-propionic acid,
(S)-3-[2-Chloro-4-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-phenyl]-2-ethoxy-propionic acid,
(S)-3-[2-Chloro-4-[2-(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-phenyl]-2-ethoxy-propionic acid,
(S)-3-[2-Chloro-4-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-phenyl]-2-ethoxy-propionic acid,
(S)-2-Ethoxy-3-[4-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-2-trifluoromethyl-phenyl]-propionic acid,
(S)-2-Ethoxy-3-[4-[2-(4-isopropyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-2-methoxy-phenyl]-propionic acid,
(S)-3-[2,6-Dimethyl-4-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-phenyl]-2-ethoxy-propionic acid,
(S)-2-Ethoxy-3-[4-[2-(4-isopropyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-2,6-dimethylphenyl]-propionic acid,
(S)-2-Ethoxy-3-[4-[2-(3-methoxy-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-2-nlethyl-phenyl]-propionic acid,
(S)-3-[4-[2-(4-tert-Butyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-2-ethoxy-phenyl]-2-ethoxy-propionic acid, and
(S)-3-[4-[2-(4-tert-Butyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-2-isopropoxy-phenyl]-2-ethoxy-propionic acid,
and pharmaceutically acceptable salts and/or pharmaceutically acceptable esters thereof.

12. The compound according to any one of claims 1 to 11 which is (S)-2-Ethoxy-3-[4-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl]-propionic acid and pharmaceutically acceptable salts and/or pharmaceutically acceptable esters thereof.
13. A process for the manufacture of compounds according to any one of claims 1 to 12, which process comprises removing a protecting group in a compound of formula (II)



- wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵ and n are as defined in any one of claims 1 to 12 and PG is a protecting group.
14. Compounds according to any one of claims 1 to 12 when manufactured by a process according to claim 13.
15. Pharmaceutical compositions comprising a compound according to any one of claims 1 to 12 and a pharmaceutically acceptable carrier and/or adjuvant.
16. Compounds according to any one of claims 1 to 12 for use as therapeutic active substances.
17. Compounds according to any one of claims 1 to 12 for use as therapeutic active substances for the treatment and/or prevention of diseases which are modulated by PPAR α and/or PPAR γ agonists.
18. The use of compounds according to any one of claims 1 to 12 for the preparation of medicaments for the treatment and/or prevention of diseases which are modulated by PPAR α and/or PPAR γ agonists.
19. The use according to any one of claims 17 to 18 wherein the disease is diabetes, non-insulin dependent diabetes mellitus, elevated blood pressure, increased lipid and cholesterol levels, atherosclerotic diseases, metabolic syndrome, endothelial dysfunction, procoagulant state, dyslipidemia, polycystic ovary syndrome, inflammatory diseases or proliferative diseases.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)

2457
21/6

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

Radicación No. 05 29209

Clasificación Internacional (IPC): A 61K 31/421

Concepto Técnico No. 3454

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☒

Cap. I

☐

Cap. II

☒

No. Sol. Internacional

PCT/EP2003/011030

Fecha de Presentación Internal.

06/10/03

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción: Folios 43 – 194

1.2. Reivindicaciones: Folios 232 - 244

1.3. Rta. Solicitante: Folios 222 - 230

1.4. Prioridad: Presentada en Presentada en Europa el 07.10.02, bajo el número 02022286.5

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: "Derivados quirales de oxazol-ácido arilpropiónico y su uso como agonistas PPAR"

Según las reivindicaciones 1-21 se refiere a derivados de ácido oxazol arilpropiónico de fórmula (I) y sus sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, así como su método de síntesis y composiciones farmacéuticas que los contienen. Dichos compuestos son agonistas PPAR y tienen acción en enfermedades como diabetes.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad más compuestos agonistas PPAR.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de ácido oxazol arilpropiónico que son agonistas PPAR.

- Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 31/421

248 249
248 155

3. De la solicitud de Patente

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

- La descripción divulga la invención de manera clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica pueda ejecutarla, por lo tanto, la descripción sí cumple con el requisito de claridad o comprensión de acuerdo al art. 28 de la Decisión 486.

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Las reivindicaciones 1-21 son claras y concisas y están enteramente sustentadas por la descripción y sí cumplen con el requisito de claridad, concisión o sustento por la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486.

4. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

- La presente solicitud de patente sólo comprende una invención y, por lo tanto, sí cumple con el requisito de unidad de invención.

5. Es una invención (artículo 15 D 486)

- El objeto de la presente solicitud sí puede ser considerado una invención, de acuerdo al art. 15 de la Decisión 486.

6. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486)

- El contenido de las reivindicaciones 1 a 21 de la presente solicitud no se encuentra comprendido dentro de las excepciones a la patentabilidad consideradas dentro del art. 20 de la Decisión 486.

7. Reivindicaciones relativas a un uso o a un uso distinto (artículos 14 y 21 D 486)

- El contenido de las reivindicaciones 1-21 no comprende usos, ni segundos usos de acuerdo a los artículos 14 y 21 de la Decisión 486.

8. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 07.10.02, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

247
248
249

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	CO 03 99665	"Derivados de ácido carboxílico oxazol sustuidos para uso como activadores PPAR-alfa y -gamma en el tratamiento de diabetes"	21.11.02*

*Si bien la fecha de publicación, es posterior a la prioridad de la presente solicitud, para efectos de novedad se considerará dentro del estado de la técnica, ya que su fecha de presentación (06.05.02) es anterior a la fecha de prioridad de la presente solicitud (Art. 16 D 486)

9. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

9.1. Novedad (artículo 16 D486)

- Las reivindicaciones 1-21 se refieren a derivados de ácido oxazol arilpropiónico de fórmula (I) y sus sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, así como su método de síntesis y composiciones farmacéuticas que los contienen. Dichos compuestos son agonistas PPAR y tienen acción en enfermedades como diabetes.

Teniendo en cuenta la respuesta y las modificaciones presentadas por el solicitante, se realizó el estudio de novedad y comparando elemento por elemento de la presente solicitud, no se encontraron compuestos iguales a las de la presente solicitud, por lo tanto las reivindicaciones 1 a 21 cumplen con el requisito de novedad de acuerdo con el art. 16 de la decisión 486.

9.2. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- Las reivindicaciones 1-21 se refieren a derivados de ácido oxazol arilpropiónico de fórmula (I) y sus sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, así como su método de síntesis y composiciones farmacéuticas que los contienen. Dichos compuestos son agonistas PPAR y tienen acción en enfermedades como diabetes.

El estado de la técnica revela compuestos agonistas PPAR, pero no los compuestos de la presente solicitud en donde se incluyen variaciones estructurales inesperadas sin alterar su acción como agonistas PPAR, lo cual constituye una solución inesperada y nada obvia para una persona versada en esta clase de compuestos.

9.3. Aplicación industrial (artículo 19 D 486)

- Las reivindicaciones 1-21 cumplen con el requisito de aplicación industrial, debido a que pueden ser producidos o utilizados en cualquier tipo de industria.

10. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 - 21 (folios 232-238).

CONCEPTO TECNICO No. 3454	EXAMINADOR TECNICO Código No.202024
-------------------------------------	---

NOTA: Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se cambia el título a "Derivados quirales de ácido oxazol arilpropiónico, su método de síntesis y composiciones farmacéuticas que los contienen"

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION N° 5 0 2 2 4

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO 240

Rad. PCT/ 05-29209

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que la solicitud internacional PCT/EP 2003/011030 de fecha 06 de octubre del 2003, correspondiente a la patente de invención titulada "DERIVADOS QUIRALES DE OXAZOL-ACIDO ARILPROPIONICO Y SU USO COMO AGONISTAS PPAR", fue radicada en esta Superintendencia el 04 de abril del 2005 bajo el número 05029209, para los efectos de que se dé comienzo a la fase nacional, en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 554 del 29 de julio del 2005, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 215 a 221 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante, mediante escrito radicado bajo el número 05-029209-00003-0000 del 30 de octubre del 2008, atendió oportunamente el requerimiento formulado, presentando nuevos folios 232 a 238, con el texto de las reivindicaciones que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. El capítulo en mención se acepta, como quiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de La Comunidad Andina se otorgarán patentes "...para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

SEXTO: Que en el presente caso cumplen los requisitos indicados en el numeral anterior las

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION Nº 5 0 2 2 4

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO 240

Rad. PCT/ 05-29209

reivindicaciones 1 a 21 contenidas en los folios 232 a 238, razón por la cual este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas el privilegio solicitado.

SEPTIMO: Que de acuerdo con el objeto concedido se modifica el título de la invención, el cual quedará de la siguiente manera: "DERIVADOS QUIRALES DE ACIDO OXAZOL ARILPROPIONICO, SU METODO DE SINTESIS Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN".

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Otorgar el privilegio de patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación denominada:

" DERIVADOS QUIRALES DE ACIDO OXAZOL ARILPROPIONICO, SU METODO DE SINTESIS Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN "

Clasificación IPC: A 61 K 31/421.

Reivindicación(es): 1 a 21 **Folio(s):** 232 a 238.

Titular(es): F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.

Domicilio(s): Basilea, Suiza.

Inventor(es): Alfred Binggeli, Markus Boehringer, Uwe Grether, Hans Hilpert, Georges Hirth, Hans-Peter Maerki, Markus Meyer, Peter Mohr y Fabienne Ricklin.

Prioridad Nº: 02022286.5 **Fecha:** 07 de octubre del 2002 **País:** EP.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION Nº 5 0 2 2 4

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO 240

Rad. PCT/ 05-29209

Solicitud Internacional N°: PCT/EP 2003/011030 Fecha: 06 de octubre del 2003.

Vigente desde: 06 de octubre del 2003

Hasta: 06 de octubre del 2023

ARTICULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTICULO TERCERO: Entregar al titular copia auténtica de esta resolución y el certificado de patente, previas las anotaciones en los libros de registro.

ARTICULO CUARTO: Notificar el contenido de la presente resolución a la doctora Alicia Lloreda Ricaurte, en su calidad de apoderada de F.Hoffmann-La Roche AG., o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio, del cual podrá hacer uso al momento de la notificación personal o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los

28 NOV. 2008

RECIBIDO POR VALOR DE
T/05 POR COMPLETO
EN SERVICIOS ADMINISTRATIVOS

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctora
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Calle 72 N° 5 – 83, Piso 5.
Bogotá D.C.

202021

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 3820840
Fax: 382 26 95. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
EL SECRETARIO DE INDUSTRIA Y COMERCIO - hoc

Certifica que la resolución 50224 de fecha 28-11-2008
fue notificada mediante oficio de estado número 206
fijado el 10-12-2008 y deslizado el 23-12-2008