

339  
339

Señores

Superintendencia de Industria y Comercio

División de Nuevas Creaciones

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-002222- -00009-0000

Fecha: 2009-10-20 13:47:36 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 26

Ref: Expediente No. 06-002.222

Solicitud de registro de patente de invención  
denominada "NUEVAS BENZAMIDAS COMO  
MODULADORES PPAR $\gamma$ "

Solicitante: LABORATORIOS S.A.L.V.A.T. S.A.

Yo **Darío Cárdenas Navas**, identificado como aparece al pie de mi firma y obrando en mi condición de apoderado de la sociedad **LABORATORIOS S.A.L.V.A.T. S.A.**, solicitante de la patente en referencia, a continuación doy respuesta a los Oficios No. 8508 y No. 8509, mediante los cuales (i) se presenta el Concepto Técnico No. 01721 (conforme al artículo 45 de la decisión 486), que fue notificado por fijación en lista el 24 de Julio de 2.009, y (ii) se requiere al solicitante para suministrar información (conforme al artículo 46 de la decisión 486).

(i) Concepto Técnico No. 01721 (conforme al artículo 45 de la decisión 486)

- *En cuanto a la claridad de la descripción de la solicitud (ART 28 D486).*

Atentamente me permito manifestar a ese despacho que el hecho de que en la tabla 19, se muestren resultados únicamente para PPAR $\gamma$ , corresponde a un error cometido durante la preparación del texto para su presentación, lo que realmente debe entenderse en dicha tabla es que los resultados reportados en la columna 2 corresponden a PPAR $\gamma$ , mientras que en la columna 4 se muestran los resultados para PPAR $\alpha$  y en la columna 5 los datos corresponden a PPAR $\delta$ .

340

Por lo anterior, es deseo del solicitante enmendar dicho error con el fin de hacer mucho más claras y evidentes las ventajas de los compuestos ahora reivindicados, teniendo en cuenta que dicha enmienda ya ha sido realizada ante otras oficinas y ha sido aceptada, toda vez que simplemente corresponde a la corrección de un error material y de ninguna manera amplía el alcance original de la invención. Aun mas, dicha tabla 19 corresponde a un resumen de los resultados obtenidos en las diferentes pruebas realizadas con los compuestos reclamados, tal y como se puede apreciar en las páginas 85 a 88 del documento de la publicación internacional de la presente solicitud **WO 2004/110983**, en donde se describen los ensayos de los compuestos de la invención para probar su actividad como modulares, agonistas, antagonistas de PPAR $\gamma$ , PPAR $\alpha$  y PPAR $\delta$ .

- ***Presentación de un capítulo reivindicatorio corregido que permita cumplir con las exigencias del Artículo 30 de la Decisión 486.***

Toda vez que las modificaciones presentadas posteriormente a la presentación de la solicitud en fase nacional, han sido consideradas por ese Despacho como una ampliación de la materia originalmente presentada y por consiguiente no han sido aceptadas. Y teniendo en cuenta las objeciones presentadas en los numerales 5, acápite Reivindicaciones (artículo 30 D486), 6. Excepción a la patentabilidad y 7. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso, en donde se objetan la claridad de la reivindicación 1 bajo estudio, y la patentabilidad de las reivindicaciones 15 a 38, al afirmar que:

*"El solicitante en la reivindicación 1 se refiere a un compuesto de fórmula (I) a sus polimorfos y las mezclas de los mismos, y los solvatos, los cuales no se encuentran sustentados mediante ejemplos que describan la mejor forma de realizar la invención.*

*El alcance de las reivindicaciones es muy amplio en cuanto a las diferentes sustituciones planteadas por los radicales Z, W y A: sin encontrarse*

341  
341

sustentadas mediante ejemplos que describan la mejor forma de realizar la invención y que evidencien en todo el conjunto las mismas eventuales ventajas técnicas.

Al realizar los reemplazos sugeridos en la reivindicación 1, se obtienen compuestos de diferente complejidad y características químicas. Esto se puede evidenciar en los siguientes ejemplos con los compuestos A y B.

[...]

#### **6. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d)**

Las reivindicaciones 30 a 38 se refieren a métodos de tratamiento, los cuales no son patentables de acuerdo a los artículos mencionados de la normatividad vigente.

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

Las reivindicaciones 15 a 29, se refieren al uso de los compuestos, los cuales no son patentables de acuerdo a los artículos mencionados de la normatividad vigente.”.

Atentamente, me permito manifestar a ese Despacho, que **es deseo del solicitante** modificar el capítulo reivindicatorio que se encuentra actualmente bajo estudio, de acuerdo a los requerimientos del artículo 34 de la decisión 486, con el fin de **superar las objeciones presentadas con respecto a las reivindicaciones, y de realzar las características novedosas e inventivas de las benzamidas reivindicadas**. Por lo anterior, se han realizado las siguientes modificaciones:

- ✓ Atendiendo a los comentarios presentados por ese Despacho, se ha eliminado de la reivindicación 1, la referencia que se hacía a los polimorfos y las mezclas de los mismos, y los solvatos de los compuestos de formula (I) reclamados;
- ✓ En segundo lugar, se han modificado las listas de los diferentes sustituyentes planteados originalmente, es decir, de los

342  
342

sustituyentes A, W y Z, esto con el fin de eliminar de dichas listas un gran número de posibles sustituyentes de tal forma que se limite el alcance original y se puedan diferenciar claramente las novedosas benzamidas de la presente invención, del gran número de compuestos generados en D1. Adicionalmente, la condición o "disclaimer", ampliamente utilizadas y aceptadas en materia de patentes, permite excluir del alcance de la presente invención tal y como ha sido limitada, algunos compuestos que podrían caer dentro del alcance de la presente invención y que a la vez pudieran verse afectados por lo revelado en D1.

- ✓ Finalmente, es deseo del solicitante desistir de la materia objeto de las reivindicaciones 15 a 38, con el fin de que el capítulo reivindicatorio ahora presentado cumpla a cabalidad con las exigencias de la normativa andina vigente en materia de patentes.
- ✓ El sustento adecuado para el nuevo capítulo reivindicatorio modificado, se encuentra a lo largo de la descripción originalmente presentada tanto en fase nacional como en fase PCT de la presente solicitud, toda vez que dichas modificaciones corresponden a la eliminación de sustituyentes de las listas inicialmente reivindicadas, por lo cual tales limitaciones no se pueden considerar como una ampliación del alcance de la presente invención.

Ahora bien, con respecto a las modificaciones realizadas es deseo del solicitante llamar la atención del señor Examinador al hecho de que en el aparte de la reivindicación 1, en el cual se listan los posibles sustituyentes para el grupo -Z-, se menciona un sustituyente o subgrupo -I"- . Sobre este particular, es deseo del solicitante aclarar que dicho sustituyente -I"- , no corresponde a nueva materia que se encuentre fuera del alcance original de la solicitud, sino que simplemente se usa dicha nomenclatura para que le sea mucho más fácil al lector diferenciar los sustituyentes del grupo -Z-, de aquellos mencionados para el grupo -W-, pero lo realmente cierto es que -I"- corresponde a una limitación adicional del grupo -I- mencionado originalmente.

En efecto, para una persona medianamente versada en la materia que lea la nueva reivindicación 1, y compare las posibilidades allí listadas con las

343

mencionadas para el sustituyente -I- original (ver la descripción originalmente presentada y la publicada bajo número **WO/2004/110983**), resultara completamente claro que el sustituyente -I''- corresponde únicamente a una limitación adicional hecha al sustituyente -I-, por lo tanto, tal y como un lector medianamente calificado lo entenderá el hecho de mencionar ahora el sustituyente -I''- es simplemente para diferenciarlo de los sustituyentes -I- e -I'-, que hacen parte de los grupos -NH-CH(E)- y -N(D)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, en donde E es -G-I-J-K- y D es -G-I'-J-K-, los cuales corresponden a sustituyentes del grupo -W- de la molécula reclamada.

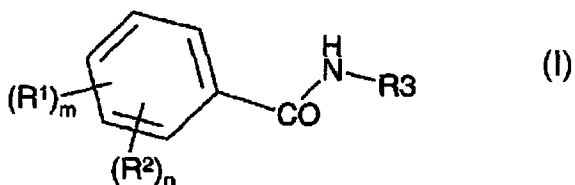
Entonces, el solicitante respetuosamente se permite manifestar que al igual que las demás limitaciones hechas en la nueva reivindicación 1, con el fin de realzar la claridad y las diferencias estructurales con compuestos similares del estado del arte, la mención hecha al radical -I''-, cumple a cabalidad con los requerimientos exigidos en la decisión 486, y específicamente con las exigencias del artículo 34 de la Decisión 486, por lo cual no se trata de una ampliación de la materia originalmente solicitada.

En vista de lo anterior, atentamente me permito manifestar a ese Despacho que las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio bajo estudio, **NO amplían** de ninguna manera el alcance de la invención. Por el contrario, dichas modificaciones son una limitación adicional al alcance de la invención, que tienen como finalidad propiciar un mejor entendimiento de la invención reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado.

• **Referencia citada**

De la lectura del Concepto Técnico **No. 1721**, es posible determinar que el señor Examinador cita las enseñanzas del documento **WO 03/015774 (D1)** como enseñanzas que afectan la patentabilidad de las nuevas benzamidas reclamadas en la invención bajo estudio.

El documento citado se refiere a: los compuestos de formula (I), su método de obtención y el uso de dichos compuestos de formula (I), sus solvatos, sales o profarmacos,

344  
344

en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad mediada por la glucoquinasa, tales como diabetes tipo 2 (ver resumen del documento D1).

En este punto, vale la pena llamar la atención al hecho de las modificaciones realizadas en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado diferencia en forma clara los compuestos revelados en D1, de los ahora reclamados y por lo tanto, las enseñanzas del citado documento D1 NO son suficientes para desvirtuar la patentabilidad de las novedosas Benzamidas ahora reclamadas, toda vez que presentan características estructurales diferentes que no son enseñadas en forma explícita en ninguno de los apartes del documento citado.

- **Con respecto a la alegada falta de NOVEDAD.**

En el citado Concepto Técnico No. 1721, se afirma que las reivindicaciones de la presente solicitud son afectadas por las enseñanzas del documento **WO 03/015774 (D1)**. Sobre este particular, atentamente me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que las limitaciones adicionales que se han llevado a cabo en la presente invención permiten identificar claras diferencias técnicas que hacen que los compuestos del documento citado no pueden afectar la novedad de las nuevas benzamidas reclamadas por la solicitud bajo estudio.

Al llevar a cabo una revisión detenida de lo revelado tanto en el documento D1, como en la presente invención, se encuentra que los compuestos de formula general (I) revelados en D1, corresponden a una estructura Markush que genera un número muy amplio de compuestos que resulta demasiado amplio frente a las reducidas posibilidades de las nuevas benzamidas de formula (I) de la presente invención, lo cual claramente

345

indica que la novedad de las benzamidas de la solicitud en cuestión no se ve afecta por los compuestos de D1.

En este punto vale la pena recordar que la novedad en el área química, de una invención específica, como en este caso resultan las benzamidas ahora reivindicadas de acuerdo con las limitaciones adicionales realizadas, no puede ser afecta por una revelación general, por el contrario, una revelación específica como la de la presente invención si puede afectar la patentabilidad de una invención que reclame compuestos mucho más generales que las benzamidas ahora reclamada. Las anterior, no corresponde a una simple aseveración hecha por el solicitante, sino que es una posición ampliamente aceptada por las oficinas de patentes de los países miembros de la CAN, tal y como se manifiesta en el documento titulado ***"Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina"*** (en adelante Manual Andino de Patentes).

En efecto, el citado Manual Andino de Patentes, a este respecto establece lo siguiente:

*"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.*

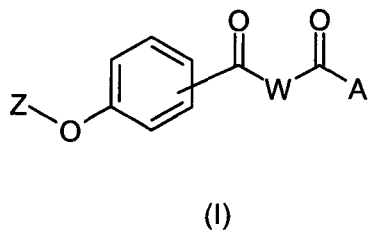
*Si una fórmula tiene sustituyentes específicos listados, se considera que la selección de una de las posibilidades cuando sólo hay una lista de alternativas para un sustituyente que carece de novedad. Es decir, se considera una fórmula general con variación en un solo sustituyente y en el que todas las alternativas para este sustituyente estén listadas es equivalente al listado de todos los compuestos específicos. Sin embargo, si hay que hacer una selección en dos listas o más de substituyentes para llegar al objeto de la reivindicación, entonces se considera que hay novedad.*

346

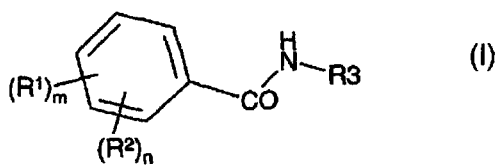
Si un compuesto tiene varios isómeros o esteroisómeros, cada uno de ellos se considera nuevo si no ha sido explícitamente mencionado o no hay un proceso que lleve obligatoriamente a ellos..”<sup>1</sup> (Resaltado fuera de texto).

Este aparte del citado Manual de Patentes, claramente demuestra que un subgrupo o grupo reducido y específico de compuestos como resultan ser las nuevas benzamidas de la presente invención resultan completamente novedosas sobre las enseñanzas de un documento que revela en forma general un grupo muy amplio de compuestos que pueden llegar a ser similares a los del grupo reducido ahora reclamado.

Pues bien, de acuerdo con la práctica habitual de patentes en el área específica de invenciones químicas, resulta claro que las nuevas benzamidas de formula (I)



junto con las limitaciones adicionales que ha llevado a cabo el solicitante al limitar las posibilidades de los sustituyentes Z, W y A, configuran un grupo reducido o subgrupo de compuestos frente a la formula general Markush, que se enseñan en el documento D1



Más aún, a este respecto atentamente me permito llamar la atención de ese despacho al hecho de que una minuciosa lectura de lo revelado en dicho documento D1 permite establecer claramente que sus enseñanzas no revelan en forma directa y específica ninguno de los compuestos particulares que son objeto de la presente invención. Dicho documento no

<sup>1</sup> Secretaria General de la CAN. “Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficina de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina”. Segunda edición., Quito. Ecuador., Junio de 2004. Página 71.

347

se encuentra dirigido a revelar ningún compuesto específico con las características propias de los compuestos que se encuentran dentro del alcance de la reivindicación 1 modificada. Por lo tanto, las benzamidas de fórmula (I) descritas en la presente solicitud resultan completamente novedosas sobre las enseñanzas del documento WO 03/015774 (D1).

A este respecto, el mismo Manual Andino de Patentes, establece que: *"Un compuesto químico se considera conocido si está mencionado en un antecedente .... **Debe estar mencionado por su nombre, su fórmula, sus parámetros o su proceso de fabricación.**"*<sup>2</sup> (Resaltado fuera de texto). En el presente caso, en ninguno de los apartes del documento D1 se enseñan por su nombre, estructura o sus parámetros de fabricación ninguna de las novedosas benzamidas específicas que son reivindicadas en la presente solicitud. Además, como se puede apreciar los compuestos revelados en D1 no llegarían a ser los más cercanos a los de la presente invención, toda vez que las modificaciones realizadas realzan las diferencias estructurales entre dicho compuestos.

Como ya se ha mencionado nada dentro de dicho documento D1 enseña o revela en forma explícita un grupo específico de compuestos idéntico a las benzamidas ahora reclamadas en la presente solicitud. Por lo tanto, la enumeración de elementos comunes entre los compuestos del documento WO 03/015774 (D1) y la presente invención, que hace el señor Examinador para sustentar su objeción a la novedad de la invención, no resulta relevante debido a que el conjunto completo de benzamidas ahora reclamado, no había sido revelado previamente en dicho documento citado, tal y como ya se ha demostrado.

En vista de lo anterior, la materia objeto de las nuevas reivindicaciones modificadas de la presente invención resulta completamente NOVEDOSA e INVENTIVA sobre las enseñanzas de D1.

---

<sup>2</sup> Ibid, página 67.

348

## CONCLUSION

Las modificaciones realizadas y las aclaraciones (incluyendo la condición o disclaimer) presentadas en el capítulo reivindicatorio ahora presentado permiten superar completamente las objeciones presentadas a la claridad del mismo, por lo cual, el nuevo capítulo reivindicatorio cumple a cabalidad las exigencias de claridad establecidas por el artículo 30 de la Decisión 486. De otra parte, los argumentos expuestos al lo largo del presente escrito, ponen de manifiesto de una manera clara y contundente, que el grupo específico de compuestos (benzamidas) reivindicado en la presente invención es completamente novedoso e inventivo sobre las enseñanzas del estado del arte más cercano representado por D1.

Por lo tanto, me permito solicitar a ese Despacho, se sirva llevar nuevamente a cabo el estudio de la presente solicitud a la luz de las modificaciones y de los argumentos aquí presentados, para conceder el privilegio de patente solicitado para las novedosas benzamidas reivindicadas.

### **(ii) En cuanto a la Solicitud de Información (ART 46 D486).**

En primer lugar, atentamente me permito manifestar a ese Despacho que estando dentro del término de tres (3) meses, establecido en el mismo artículo 46 de la Decisión 486, el solicitante se permite presentar copia de una traducción simple al idioma inglés del texto original requerido por ese Despacho:

- **Divanyan, et al.; Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal (1978); 12(9), 45-8**

Prueba de que dicha traducción corresponde al mismo texto solicitado por ese despacho, se encuentra en el mismo texto presentado, específicamente en los pies de página de las páginas 1150 y 1153 de dicho documento. En vista de lo anterior, es claro que con el documento que se presenta junto con este escrito, el solicitante permite que ese Despacho

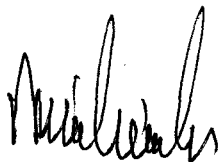
349

lleve a cabo un análisis absoluto de la patentabilidad de los compuestos ahora reivindicados.

(iii) Anexos

- Recibo oficial de caja No. 09-78024 correspondiente al pago de la tasa por las modificaciones realizadas.
- Nuevas páginas 62-63 y 64 a 71, que corresponden a la tabla 19 corregida de la descripción, y al nuevo capítulo reivindicatorio modificado, tal y como se describió anteriormente.
- Copia de la versión en idioma inglés del documento **Divanyan, et al.; Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal (1978); 12(9), 45-8**, que fue solicitado por ese despacho de acuerdo con el artículo 46 de la D486.

Atentamente,



Darío Cárdenas Navas  
C.C. 17.066.629 de Bogotá

t.p. 1.250 CSJ LHA  
J60: P-375

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 78,024  
FECHA : OCTUBRE 16 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-002222- -00009-0000

Fecha: 2009-10-20 13:47:36 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI  
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 26

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE                           | TIPO PAGO | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO     |
|---------------------------------------|-----------|-----------------|-----------|----------|------------|--------------|
| CARDENAS Y CARDENAS P.I. CONSIGNACION |           | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 44530920 | 16/10/2009 | 1,731,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                       | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|--------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-03 | CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA |                |
|       |             | 12 MARCAS Y LEAS COMERCIALES   | 111,000.00     |
|       |             | TOTAL :                        | \$ 111,000.00  |

SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

251

**Unión a GST-hPPAR $\alpha$  y GST-hPPAR $\delta$**

Utilizando placas de 96 pocillos, se diluyeron PPAR $\alpha$  o PPAR $\delta$  (5 ug) hasta un volumen total de 100  $\mu$ L con tampón consistente en HEPES 50 mM (pH:7.0), KCl 50 mM, EDTA 5 mM y DTT 10 mM, en presencia de [ $^3$ H]-GW2433 (100 y 50 nM para PPAR $\alpha$  y PPAR $\delta$ , respectivamente). La unión no específica se estimó en incubaciones paralelas que contenían 50  $\mu$ M de GW-2433. Las placas se incubaron durante 2 h a temperatura ambiente. El radioligando libre se separó del ligando unido al receptor mediante cromatografía de exclusión molecular utilizando Sephadex G-25 en placas de 96 pocillos, utilizando el Multiscreen Column Loader (Millipore). La radioactividad eluida se cuantificó mediante centelleo líquido en un contador Microbeta (Perkin Elmer).

En la tabla 19 se muestran datos de afinidad y de actividad funcional de algunos de los compuestos de la presente invención.

**TABLA 19**

| Ex. | Afinidad PPAR $\gamma$ <sup>(1)</sup> | Actividad funcional PPAR $\gamma$ | Afinidad PPAR $\alpha$ <sup>(1)</sup> | Afinidad PPAR $\delta$ <sup>(1)</sup> |
|-----|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 20  | +++                                   | Agonista parcial                  | +                                     | +                                     |
| 21  | +++                                   | Agonista parcial                  | +                                     | +                                     |
| 27  | +++                                   | Antagonista                       | +                                     | +                                     |
| 95  | +++                                   | Agonista                          | +                                     | +                                     |
| 98  | +++                                   | Antagonista                       | +                                     | +                                     |
| 129 | +++                                   | Agonista parcial                  | +                                     | +                                     |
| 131 | ++                                    | Agonista parcial                  | +                                     | +                                     |
| 136 | ++                                    | Antagonista                       | +                                     | ++                                    |
| 141 | ++                                    | Antagonista                       | +                                     | ++                                    |
| 142 | ++                                    | Antagonista                       | +                                     | ++                                    |
| 145 | ++                                    | Antagonista                       | +                                     | +                                     |
| 146 | ++                                    | Antagonista                       | +                                     | +                                     |
| 153 | ++                                    | Agonista parcial                  | +                                     | +                                     |

352

TABLA 19 (cont.)

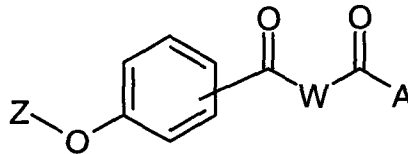
| Ex. | Afinidad<br>PPAR $\gamma$ <sup>(1)</sup> | Actividad funcional<br>PPAR $\gamma$ | Afinidad<br>PPAR $\alpha$ <sup>(1)</sup> | Afinidad<br>PPAR $\delta$ <sup>(1)</sup> |
|-----|------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| 160 | +                                        | Agonista parcial                     | +                                        | +                                        |
| 161 | ++                                       | Antagonista                          | +                                        | +                                        |
| 162 | +++                                      | Antagonista                          | +                                        | +                                        |
| 163 | +++                                      | Antagonista                          | +                                        | +                                        |
| 164 | ++                                       | Antagonista                          | +                                        | +                                        |
| 170 | ++                                       | Antagonista                          | +                                        | +                                        |
| 176 | +++                                      | Antagonista                          | ++                                       | +                                        |
| 180 | +++                                      | Agonista parcial                     | ++                                       | +                                        |
| 183 | +++                                      | Agonista parcial                     | +                                        | +                                        |
| 184 | +++                                      | Antagonista                          | +                                        | -                                        |
| 185 | +++                                      | Agonista parcial                     | +                                        | +                                        |
| 187 | +++                                      | Agonista                             | +                                        | +                                        |
| 188 | +++                                      | Agonista parcial                     | +                                        | +                                        |
| 192 | +                                        | Agonista parcial                     | +                                        | +                                        |
| 210 | +++                                      | Agonista                             | +                                        | +                                        |
| 218 | +++                                      | Antagonista                          | +                                        | +                                        |
| 237 | +++                                      | Agonista parcial                     | +                                        | +                                        |
| 238 | +++                                      | Antagonista                          | +                                        | +                                        |
| 243 | +++                                      | Antagonista                          | +                                        | +                                        |
| 267 | ++                                       | Agonista parcial                     | +                                        | +                                        |

(1) +++:  $K_i < 1000\text{ nM}$ , ++:  $1000\text{ nM} < K_i < 3000\text{ nM}$ , +:  $K_i > 3000\text{ nM}$

353  
35

### REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula (I),



(I)

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de todos ellos, donde el anillo bencénico central puede estar sustituido en posición *meta* o en posición *para* y,

- A es el grupo -OR<sub>1</sub>, donde R<sub>1</sub>, representa -H o -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo;
- W- es un birradical seleccionado de entre el grupo: -NH-CH(E)-, y -N(D)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; donde E es un radical del tipo -G-I-J-K y D es un radical del tipo -G-I'-J-K donde:
  - G- es un enlace o bien un birradical -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>;
  - I- es un birradical de un ciclo seleccionado de entre los siguientes grupos:
    - a) ciclohexano sustituido opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, -F, -Cl, -Br, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcanoílo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcanoíloxilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
    - b) un heterociclo aromático de cinco miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S and N, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, -F, -Cl, -Br, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
    - c) benceno o benceno sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, -F, -Cl, -Br, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH

354  
359

- o -F, y (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F; y
- d) un sistema bicíclico consistente en un benceno fusionado con un anillo de cinco miembros que opcionalmente puede contener un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, pudiendo estar dicho sistema bicíclico opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, -F, -Cl, -Br, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
- J- es un enlace o bien un birradical seleccionado de entre los siguientes grupos:
- a) -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-alquilideno;
  - b) -O- , y
  - c) -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo-;
- K es un radical seleccionado de entre los siguientes grupos:
- a) -H;
  - b) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo;
  - c) fenilo o fenilo opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, -F, -Cl, -Br, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
- I'- es un birradical de un ciclo seleccionado de entre los siguientes grupos:
- a) benceno sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, -F, -Cl, -Br, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F; y
  - b) un sistema bicíclico consistente en un benceno fusionado con un anillo de cinco o seis miembros que opcionalmente puede contener de de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N, pudiendo estar dicho sistema bicíclico opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, -F, -Cl, -Br, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;

355

-Z es un radical seleccionado de entre los siguientes grupos:

a) -Q-I"-J-T donde

-Q- es un birradical  $-(CH_2)_{1-3}-$ ;

-I"- es un birradical de un ciclo seleccionado de entre los siguientes grupos:

- a) ciclohexano sustituido opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, -F, -Cl, -Br,  $(C_1-C_4)$ -alcanoílo,  $(C_1-C_4)$ -alcanoíloxilo,  $(C_1-C_4)$ -alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y  $(C_1-C_4)$ -alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
- b) un heterociclo aromático de cinco o seis miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, -F, -Cl, -Br,  $(C_1-C_4)$ -alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, and  $(C_1-C_4)$ -alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
- c) benceno o benceno sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, -F, -Cl, -Br,  $(C_1-C_4)$ -alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y  $(C_1-C_4)$ -alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F; y
- d) un sistema bicíclico consistente en un benceno fusionado con un anillo de cinco o seis miembros que opcionalmente puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N, pudiendo estar dicho sistema bicíclico opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, -F, -Cl, -Br,  $(C_1-C_4)$ -alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y  $(C_1-C_4)$ -alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;

-J- es tal como se ha definido anteriormente; y

-T es un radical seleccionado de entre los siguientes grupos:

- a.a) -H;
- a.b)  $C_1$ -alquilo;
- a.c) un radical de un heterociclo de cinco miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre

356

- O, S y N, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, -F, -Cl, -Br, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
- a.d) fenilo, o fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, -F, -Cl, -Br, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F; y
- b)  $-(CH_2)_s-X-P-I''-J-T$  donde  
 s es 2 o 3;  
 -X- se selecciona de entre el grupo formado por -O-, -S- y -NR<sub>4</sub>-, siendo R<sub>4</sub> un radical seleccionado de entre el grupo:
- b.a) -H;
- b.b) fenilo-CO- y fenilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alquilo, pudiendo estar dicho anillo aromático opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, -F, -Cl, -Br, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F; y
- b.c) un heterociclo-CO, donde el heterociclo es un anillo de seis miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados entre -OH, -F, -Cl, -Br, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
- P- es un enlace o un birradical  $-(CH_2)_{1-4}-$ ;
- I''- es tal como se ha definido anteriormente;
- J- es tal como se ha definido anteriormente; y
- T es un radical tal y como se ha definido anteriormente;
- c)  $-(CH_2)_u-CO-NR_5-P-I''-J-T$  donde  
 u es 1;  
 -R<sub>5</sub> es un radical seleccionado de entre el grupo:
- c.a) C<sub>4</sub>-alquilo;
- c.b) ciclohexano sustituido opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH,

357

-F, -Cl, -Br, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, and (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;

c.c) fenilo y fenilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alquilo, pudiendo estar dicho anillo aromático opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, -F, -Cl, -Br, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, and (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F; y

c.d) un heterociclo y heterociclo-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alquilo, donde el heterociclo es un anillo de cinco o seis miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N, pudiendo estar dicho heterociclo sustituido opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, -F, -Cl, -Br, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, and (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;

-P- es tal como se ha definido anteriormente;

-I"- es tal como se ha definido anteriormente;

-J- es tal como se ha definido anteriormente; y

-T es tal como se ha definido anteriormente;

Con la condición de que el compuesto de formula (I) no es ninguno de:

Ácido 2-(4-benciloxibenzoilamino)-3-fenilpropiónico; ácido

2-[4-(4-metoxibenciloxi)benzoilamino]-3-fenilpropiónico; ácido

2-[4-(4-bromobenciloxi)benzoilamino]-3-fenilpropiónico; ciclopentil-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]acetato de metilo; [4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino](tetrahidropiran-4-il)acetato de metilo ó ácido 2-(4-benciloxibenzoilamino)-3-bifenil-4-ilpropiónico o ácido 2-(4-benciloxibenzoilamino)-3-(4'-trifluorometoxibifenil-4-il)propiónico.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde W es -NH-CH(E)-.

3. El compuesto según la reivindicación 2, en donde -Z es un radical del tipo -Q-I-J-T.

4. El compuesto según la reivindicación 2, en donde -Z es un radical del tipo

-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-X-P-I-J-T.

358

5. El compuesto según la reivindicación 4, en donde -X- es -O-.
6. El compuesto según la reivindicación 4, en donde s es 2 y -X- es -NR4-.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde W es -N(E)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.
8. El compuesto según la reivindicación 7, en donde -Z es un radical del tipo -Q-I-J-T.
9. El compuesto según la reivindicación 7, en donde -Z es un radical del tipo  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-X-P-I-J-T.
10. El compuesto según la reivindicación 9, en donde -X- es -O-.
11. El compuesto según la reivindicación 9, en donde s es 2 y -X- es -NR4-.
12. El compuesto según la reivindicación 1, en donde -A es un radical de tipo -OR1.
13. El compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en:
  - (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(4-butoxibenciloxi)benzoilamino]propionato de metilo;
  - (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(3-bromobenciloxi)benzoilamino]propionato de metilo;
  - (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-clorobenciloxi)benzoilamino]propionato de metilo;
  - (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)benzoilamino]propionato de metilo;
  - (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(3-metilbenciloxi)benzoilamino]propionato de metilo;
  - (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(3-trifluorometilbenciloxi)benzoilamino]propionato de metilo;
  - (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-metoxibenciloxi)benzoilamino]propionato de metilo;
  - (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-metilbenciloxi)benzoilamino]propionato de metilo;
  - (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-trifluorometilbenciloxi)benzoilamino]propionato de metilo;
  - (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-o-toliletoxi)benzoilamino]propionato de metilo;
  - (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-[3-(4-propoxifenoxi)propoxi]benzoilamino]propionato de metilo;
  - (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(3-metoxibenciloxi)benzoilamino]propionato de metilo;
  - (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-etoxibenciloxi)benzoilamino]propionato de metilo;
  - (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(4-butilbenciloxi)benzoilamino]propionato de metilo;
  - (2S)-2-[4-(4-butilbenciloxi)benzoilamino]-3-ciclohexilpropionato de metilo;

359  
354

(2S)-3-fenil-2-{4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzoilamino}propionato de metilo;  
 (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-piridin-2-iletoxi)benzoilamino]propionato de metilo;  
 (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-{4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzoilamino}propionato de metilo;  
 (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-{4-[2-(piridin-2-iloxi)etoxi]benzoilamino}propionato de metilo;  
 (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-{4-[2-(quinolin-8-iloxi)etoxi]benzoilamino}propionato de metilo;  
 (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-{4-[2-(quinolin-7-iloxi)etoxi]benzoilamino}propionato de metilo;  
 (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-{4-[2-(quinolin-2-iloxi)etoxi]benzoilamino}propionato de metilo;  
 (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-{4-[3-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)propoxi]benzoilamino}propionato de metilo;  
 (2S)-3-(4-bromofenil)-2-{4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzoilamino}propionato de metilo;  
 (2S)-3-(4-fluorofenil)-2-{4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzoilamino}propionato de metilo;  
 (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-{4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzoilamino}propionato de etilo;  
 (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-{4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzoilamino}propionato de isopropilo;  
 (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-{4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzoilamino}propionato de propilo;  
 ácido (2S)-2-(4-benciloxibenzoilamino)-3-(4-benciloxifenil)propiónico;  
 ácido (2S)-2-[4-(3-benciloxibenciloxi)benzoilamino]-3-(4-benciloxifenil)propiónico;  
 ácido 3-[(3-benciloxibencil)-[4-(2-dibencilaminoetoxi)benzoil]amino]propiónico;  
 ácido 3-[(3-benciloxibencil)-{3-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzoil}amino]propiónico;  
 ácido 3-[(3-benciloxibencil)-[4-(3-benciloxibenciloxi)benzoil]amino]propiónico;  
 ácido 2-[4-(4-benciloxibenciloxi)benzoilamino]-3-(4-benciloxifenil)propiónico;  
 ácido (2S)-2-[3-(4-benciloxibenciloxi)benzoilamino]-3-(4-benciloxifenil)propiónico;  
 ácido 3-(4-benciloxifenil)-2-[3-(bifenil-4-ilmetoxi)benzoilamino]propiónico;  
 ácido 2-[4-(3-benciloxibenciloxi)benzoilamino]-3-(4-bromofenil)propiónico;  
 ácido 3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(4-butilbenciloxi)benzoilamino]propiónico;  
 ácido 2-[4-(4-butilbenciloxi)benzoilamino]-3-ciclohexilpropiónico;  
 ácido [(3-benciloxibencil)-[4-(4-butilbenciloxi)benzoil]amino]acético;  
 ácido 3-[(3-benciloxibencil)-[4-(4-butilbenciloxi)benzoil]amino]propiónico;  
 ácido 3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-bromobenciloxi)benzoilamino]propiónico;  
 ácido 3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-clorobenciloxi)benzoilamino]propiónico; ácido 3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-metilbenciloxi)benzoilamino]propiónico; ácido 3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(3-trifluorometilbenciloxi)benzoilamino]propiónico; y ácido 3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-trifluorometilbenciloxi)benzoilamino]propiónico.

361

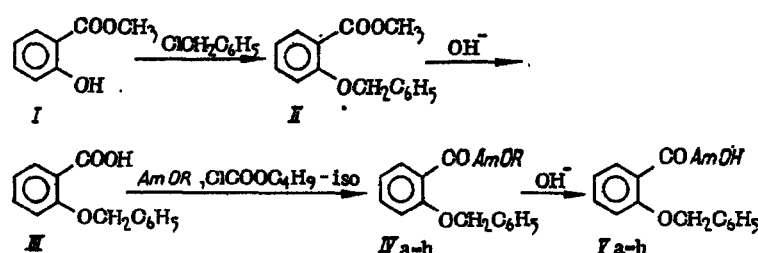
# SYNTHESIS AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF SOME AMIDES OF SALICYLIC ACID - $\alpha$ -AMINO ACID DERIVATIVES

N. M. Divanyan, S. A. Kazaryan, L. Kh. Galstyan,  
O. L. Mndzhoyan, V. G. Sarkisyan,  
D. G. Chilingaryan, and N. A. Apoyan

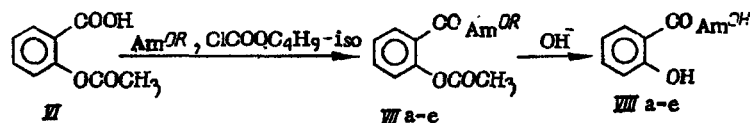
UDC 615.276:547.587.11].012.1

Salicylic acid and its derivatives have fever-reducing and anti-inflammatory activity [1].

With the objective of studying the connection between chemical structure and biological activity in the salicylic acid series, we have prepared amino acid derivatives by the following scheme:



where R = CH<sub>3</sub> or C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, and Am = glycyl, L-alanyl, LD-valyl, LD-leucyl, L-phenylalanyl, L-tryptophyl, p-aminobenzoyl, or glycylglycyl, as well as the o-acetoxy derivatives, by the scheme:



where R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, and Am = glycyl, L-alanyl, DL-valyl, DL-leucyl, or L-phenylalanyl.

The methyl ester of o-benzyloxybenzoic acid (II) was prepared by the action of benzyl chloride on methyl salicylate (I) in the presence of sodium alcoholate; by subsequent hydrolysis of this compound, o-benzyloxybenzoic acid (III) was prepared.

Synthesis of esters of N-(o-benzyloxybenzoyl) (IV) and N-(o-acetoxybenzoyl) (VII) amino acids was effected by the mixed anhydride method of [2], by the action of isobutyl chloroformate on III or VI, then by the action of an alkyl ester of the amino acids in dry tetrahydrofuran medium. Derivatives of the N-(o-acetoxybenzoyl)-amino acid (VII) were obtained by the same method.

The corresponding N-(o-benzyloxybenzoyl) amino acids (V) were obtained by the hydrolysis of IV; and the N-(o-hydroxybenzoyl) amino acids (VIII), by the hydrolysis of VII.

The hydrazides (IX) of the acids (V) were also prepared by the action of hydrazine of IV in absolute alcohol medium.

The purity and identity of the compounds prepared were established by thin-layer chromatography (TLC), elemental analysis, and IR and mass spectrometry.

In the IR spectra of IV and VII, absorption is observed in the regions of 1750, 1680, and 1560 cm<sup>-1</sup> (ester and amide carbonyl), 3420-3350 cm<sup>-1</sup> (NH), and 1265 cm<sup>-1</sup> (C=O=C); and in the IR spectrum of VIII, at 3580 cm<sup>-1</sup> (OH).

A. N. Mndzhoyan Institute of Fine Organic Chemistry, Academy of Sciences of the Armenian SSR, Erevan. Translated from *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*, Vol. 12, No. 9, pp. 45-48, September, 1978. Original article submitted January 13, 1978.

Intense peaks of molecular ions and peaks corresponding to fragments are observed in the mass spectra of IVb and VIIIa.

The fever-reducing and anti-inflammatory properties of compounds prepared from the N-(o-benzyloxybenzoyl) amino acid and N-(o-hydroxybenzoyl) amino acid groups were studied on the models of yeast fever [3] and carrageenan inflammation in rats [4]. The preparations were administered to the animals orally in doses of 50, 75, and 100 mg/kg. Each dose of the preparations was studied on 4 to 6 animals. Of all the compounds, only N-(o-benzyloxybenzoyl)-DL-leucine and -DL-valine in doses of 75 and 100 mg/kg reliably reduced fever by 1°C (P = 0.01) and exerted no action on carrageenan inflammation. In the indicated doses, the rest of the compounds had no anti-inflammatory or fever-reducing properties.

A control aspirin preparation in a dose of 75 mg/kg reduced the temperature in yeast fever by 1°C (P < 0.05) and suppressed carrageenan edema to the extent of 57% (P = 0.02).

## EXPERIMENTAL

### Chemical

For the TLC we used Silufol UV-254 plates (from Czechoslovakia); the mobile phase was propanol-water (7:3); and detection was with UV light or iodine vapor. The IR spectra were taken on a UR-20 spectrometer in vaseline oil (sodium chloride or lithium fluoride prism); the mass-spectra, on an MKh-1303 instrument with direct injection of the substances at temperatures which exceeded their mp by 10°C, and with an ionizing electron energy of 40-45 eV.

Methyl-o-Benzyloxybenzoate (II). To the sodium ethoxide prepared from 23.0 g (1 mole) of sodium and 500 ml of absolute alcohol was added 152.15 g (1 mole) of I, at room temperature. After 10-minute stirring, 164.5 g (1.3 mole) of benzyl chloride was added. The mixture was boiled for 20 h, and the precipitate was filtered off. The alcohol was evaporated, the residue was extracted with ether, and the extract was washed with a 10% sodium hydroxide solution and dried with sodium sulfate. After the solvent had been stripped off, the residue was distilled under vacuum at 205-207°C/4 mm. Compound II was obtained (145 g, 60%).  $R_f$  = 0.65. Found, %: C 74.50; H 5.55.  $C_{15}H_{14}O_3$ . Calculate, %: C 74.36; H 5.82. IR spectrum ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 1610 (C=C aromatic ring), 1680-1720 (C=O).

o-Benzyloxybenzoic acid (III). Sodium hydroxide (30 ml of 1 N) was added to a solution of 2.42 g (0.01 mole) of II in 40 ml of methanol at 20°C. The mixture was stirred at 45-50°C for 5-6 h. The methanol was distilled off, 50 ml of water was added, the contents was extracted with ether, and the water layer was acidified at 0°C with 1 N hydrochloric acid, to a pH of 4.0-5.0. The precipitate of III which fell was filtered off and recrystallized from a methanol-ether (1:3) mixture. It had mp 56-57°C; the yield was 1.49 g (65.5%). After recrystallization from an alcohol-water (1:2) mixture, it had mp 58-50°C.  $R_f$  = 0.40. Found, %: C 73.40; H 5.60.  $C_{14}H_{12}O_3$ . Calculate, %: C 73.66; H 5.29. Compound Va-h were prepared from IVa-h under similar conditions (Table 1).

Ethyl N-(o-Benzyloxybenzoyl)glycylglycine (IVh). Isobutyl chloroformate (1.36 g, 0.01 mole) was added at -5 to -7°C to a solution of 2.28 g (0.01 mole) of III and 1.01 g (0.01 mole) of triethylamine in 30 ml of tetrahydrofuran. The mixture was stirred for 15-20 min, after which a mixture of 1.93 g (0.01 mole) of ethyl glycylglycinate hydrobromide and 1.01 g (0.01 mole) of triethylamine in 20 ml of dry dimethylformamide was added to it dropwise. After 3 to 4 h of stirring at room temperature, the solvent was distilled off. The residue

TABLE 1. N-(o-Benzyloxybenzoyl) amino acids (Va-h)

| Compound | Am             | Yield, % | mp, °C | $R_f$ | Found, % |      |      | Empirical formula    | Calculated, % |      |      |
|----------|----------------|----------|--------|-------|----------|------|------|----------------------|---------------|------|------|
|          |                |          |        |       | C        | H    | N    |                      | C             | H    | N    |
| Va       | Glv            | 63.5     | 86-8   | 0.42  | 67.50    | 5.60 | 4.48 | $C_{16}H_{15}NO_3$   | 67.35         | 5.29 | 4.90 |
| Vb       | L-Ala          | 73.6     | 162-3  | 0.82  | 68.32    | 5.50 | 4.80 | $C_{17}H_{17}NO_4$   | 68.21         | 5.72 | 4.67 |
| Vc       | DL-Val         | 78.8     | 165-7  | 0.50  | 69.79    | 6.58 | 4.44 | $C_{19}H_{21}NO_4$   | 69.70         | 6.46 | 4.27 |
| Vd       | DL-Leu         | 74.3     | 179-80 | 0.55  | 70.40    | 6.45 | 4.42 | $C_{20}H_{23}NO_4$   | 70.36         | 6.79 | 4.10 |
| Ve       | L-Phe          | 65.3     | 158-9  | 0.49  | 73.80    | 5.80 | 3.90 | $C_{28}H_{21}NO_4$   | 73.58         | 5.63 | 3.73 |
| Vf       | p-Aminobenzoyl | 79.9     | 159-60 | 0.63  | 72.80    | 4.20 | 4.80 | $C_{21}H_{17}NO_4$   | 72.61         | 4.93 | 4.03 |
| Vg       | L-try          | 72.2     | 74-5   | 0.82  | 72.60    | 5.60 | 6.50 | $C_{23}H_{19}N_2O_4$ | 72.09         | 5.80 | 6.72 |
| Vh       | Empirical      | 68.8     | 71-2   | 0.65  | 63.50    | 5.50 | 8.00 | $C_{18}H_{18}N_2O_5$ | 63.14         | 5.29 | 8.18 |

TABLE 2. Methyl and Ethyl Esters of N-(o-Benzoyloxybenzoyl) and N-(o-Acetoxybenzoyl) Amino Acids (IVa-h, VIIa-e).

| Com-<br>pound | Am             | R                             | R'                                            | Yield, % | R <sub>f</sub> | Found, % |      |      | Empirical<br>formula                            | Calculated, % |      |      |
|---------------|----------------|-------------------------------|-----------------------------------------------|----------|----------------|----------|------|------|-------------------------------------------------|---------------|------|------|
|               |                |                               |                                               |          |                | C        | H    | N    |                                                 | C             | H    | N    |
| IVa           | Gly            | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 75.3     | 0.76           | 68.30    | 5.50 | 4.50 | C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> | 68.21         | 5.72 | 4.67 |
| IVb           | L-Ala*         | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 73.6     | 0.74           | 68.75    | 6.00 | 4.30 | C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> | 68.99         | 6.17 | 4.46 |
| IVc           | DL-Val         | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> |          |                |          |      |      | C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> | 70.36         | 6.79 | 4.10 |
| IVd           | DL-Leu         | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> |          |                |          |      |      | C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> | 71.1          |      | 3.79 |
| IVe           | L-Phe          | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> |          |                |          |      |      | C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> | 71.1          |      | 3.79 |
| IVf           | p-Aminobenzoyl | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> |          |                |          |      |      | C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub> | 73.4          |      | 3.2  |
| IVg           | L-Try          | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> |          |                |          |      |      | C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>4</sub> | 73.11         | 6.13 | 3.31 |
| IVh           | L-Try          | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> |          |                |          |      |      | C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>4</sub> | 73.11         | 6.13 | 3.31 |
| VIIa          | Gly            | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | COCH <sub>3</sub>                             |          |                |          |      |      | C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> | 58.86         | 6.69 | 5.28 |
| VIIb          | L-Ala          | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | COCH <sub>3</sub>                             |          |                |          |      |      | C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> | 60.20         | 6.13 | 5.01 |
| VIIc          | DL-Val         | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | COCH <sub>3</sub>                             |          |                |          |      | 83   | C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> | 62.0          | 6.38 | 4.55 |
| VIIId         | DL-Leu         | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | COCH <sub>3</sub>                             |          |                |          |      | 06   | C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub> | 63.53         | 7.21 | 4.35 |
| VIIe          | p-Aminobenzoyl | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | COCH <sub>3</sub>                             |          |                |          |      |      | C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>4</sub> |               |      |      |

\*Mass spectrum of IVb: 313 (10) M<sup>+</sup>; 298 (33); 211 (22); 120 (33); 91 (100); 57 (35).

TABLE 3. Hydrazides of N-(o-Benzoyloxybenzoyl) Amino Acids (IXa-h)

| Com-<br>pound | Am             | Yield, % | mp, °C | R <sub>f</sub> | Found, % |      |       | Empirical<br>formula                                          | Calculated, % |      |       |
|---------------|----------------|----------|--------|----------------|----------|------|-------|---------------------------------------------------------------|---------------|------|-------|
|               |                |          |        |                | C        | H    | N     |                                                               | C             | H    | N     |
| IXa           | Gly            | 93.9     | 158-9  | 0.43           | 64.45    | 5.95 | 14.75 | C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> | 64.20         | 5.72 | 14.03 |
| IXb           | L-Ala          | 89.9     | 167-8  | 0.50           | 65.30    | 6.28 | 13.60 | C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> | 65.15         | 6.11 | 13.41 |
| IXc           | DL-Val         | 95.6     | 122-3  | 0.39           | 66.56    | 6.70 | 13.60 | C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> | 66.84         | 6.79 | 12.30 |
| IXd           | DL-Leu         | 87.3     | 138-9  | 0.33           | 67.40    | 7.21 | 11.53 | C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> | 67.58         | 7.08 | 11.82 |
| IXe           | L-Phe          | 87.4     | 112-3  | 0.73           | 70.25    | 6.20 | 11.30 | C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> | 70.93         | 5.95 | 10.79 |
| IXf           | p-Aminobenzoyl | 76.7     | 138-40 | 0.79           | 69.90    | 5.60 | 11.32 | C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> | 69.79         | 5.29 | 11.62 |
| IXg           | L-Try          | 83.5     | 166-8  | 0.73           | 70.56    | 5.60 | 13.45 | C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> | 69.74         | 6.08 | 13.01 |
| IXh           | Empirical      | 86.6     | 163-4  | 0.56           | 60.90    | 6.00 | 15.40 | C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> | 60.66         | 5.65 | 15.72 |

TABLE 4. N-(o-Hydroxybenzoyl) Amino Acids (VIIIa-e)

| Compound | Am             | Yield, % | mp, °C | R <sub>f</sub> | Found, % |      |      | Empirical<br>formula                            | Calculated, % |      |      |
|----------|----------------|----------|--------|----------------|----------|------|------|-------------------------------------------------|---------------|------|------|
|          |                |          |        |                | C        | H    | N    |                                                 | C             | H    | N    |
| VIIIa    | Gly*           | 51.85    | Oil    | 0.87           | 55.80    | 5.01 | 6.9  | C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>4</sub>   | 55.38         | 4.64 | 7.17 |
| VIIIb    | L-Ala          | 57.7     | Oil    | 0.88           | 57.7     | 5.8  | 6.01 | C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub> | 57.41         | 5.30 | 6.69 |
| VIIIc    | DL-Val         | 43.1     |        | 0.83           | 60.70    | 6.63 | 5.97 | C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> | 60.74         | 6.37 | 5.90 |
| VIIId    | DL-Leu         | 80.3     |        | 0.9            | 61.68    | 6.15 | 4.97 | C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> | 62.13         | 6.81 | 5.57 |
| VIIIe    | p-Aminobenzoyl | 43.2     |        | 0.9            | 64.93    | 4.05 | 4.7  | C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> | 65.36         | 4.31 | 5.44 |

\*Mass-spectrum of VIIIa: 195 (17), M<sup>+</sup>; 138 (40); 121 (100); 91 (20); 57 (95).

was dissolved in 50 ml of water and was extracted with ethyl acetate (3 × 50 ml). The extract was shaken with 0.1 N hydrochloric acid and with a 5% solution of sodium bicarbonate, washed with water, and dried over sodium sulfate. After distilling off the solvent, there was obtained 2 g (55.3%) of IVh. R<sub>f</sub> = 0.55. Found, %: C 64.70; H 5.70; N 7.30. C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Calculate, %: C 64.85; H 5.98; N 7.56. Compounds IVa-g and VIIa-e were prepared by the same method (Table 2). The esters were obtained as oils.

N-(o-Benzoyloxybenzoyl)glycylglycyl Hydrazine (IXh). A solution of 1.5 g (0.05 mole) of hydrazine hydrate in 5 ml of ethanol was added to a solution of 1.85 g (0.05 mole) of IVh in 10 ml of ethanol. The mixture was heated for 1.5-2 h at 40-45°C. After cooling, IXh was filtered off in the form of white needles. mp 163-164°C; yield, 1.54 g (86.6%). R<sub>f</sub> = 0.56. Found, %: C 60.90; H 6.00; N 15.40. C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Calculate, %: C 60.66; H 5.56; N 15.72. Compounds IXa-g were prepared by the same method (Table 3).

364

N-(o-Hydroxybenzoyl)glycine (VIIIa). Sodium hydroxide (60 ml of 1N) was added to a solution of 16 g (0.06 mole) of VIIa in 100 ml of ethanol at 20°C. The mixture was stirred for 5-6 h at 45-50°C. The ethanol was distilled off, 50 ml of water was added, the contents was extracted with ether (3 × 50 ml), and the water layer was acidified with 1N hydrochloric acid at 0°C to pH 4.0-5.0. The precipitate which fell was filtered off and was recrystallized from an ethanol-ether mixture (1:3). mp 165-166°C; yield 5.6 g (51.85%).  $R_f = 0.87$ . Found, %: C 55.80; H 5.01; N 6.9.  $C_9H_9NO_4$ . Calculate, %: C 55.38; H 4.64; N 7.17. Compounds VIIIa-e were prepared under similar conditions (Table 4).

#### LITERATURE CITED

1. M. A. Yasinovskii, A. F. Leshinskii, Z. S. Berkachan, et al., Salicylates [in Russian], Moscow (1975).
2. Dzh. Grinshtein and M. Vinits. The Chemistry of Amino Acids and Peptides [in Russian], Moscow (1965), p. 477.
3. G. N. Pershin (editor), Methods of Experimental Chemotherapy [in Russian] (1959).
4. G. A. Gevorgyan, A. G. Agababyan, N. A. Apoyan, et al., Khim. Farm. Zh., No. 4, 20 (1977).

#### A STUDY OF THE HYPOGLYCEMIC ACTIVITY OF SUBSTITUTED SULFONYLOXAMIDES

V. P. Chernykh, I. P. Bannyi,  
T. S. Dzhani-Temirova, P. A. Petyunin,  
Z. S. Spesivtseva, L. D. Khaleeva,  
I. N. Timasheva, V. F. Desenko,  
and L. N. Voronina

UDC 615.252.349:547.461.2

The high and many-sided physiological activity of oxamic acid derivatives has drawn the steady attention of biologists and chemists [1-3] to this class of substances in recent times. In the development of these studies it was of interest to carry out the synthesis of sulfonyloxamide derivatives [4, 5] and study their sugar-reducing activity.

The following compounds were subjected to pharmacological testing: substituted amides of 3,5-dichloro-4-aminobenzenesulfonyloxamic acid - 3,5-Cl<sub>2</sub>-4-NH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NHCOCONHR (Ia-b); the n-butylamide of α-naphthylsulfonyloxamic acid - α-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>NHCOCONHC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-n (II); some β-naphthylsulfonyloxamides - β-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>NHCOCONHR (IIIa-f); N-arylaminoethylamides of an arenesulfonyloxamic acid - RC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NHCOCONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>R' (IVa-i); N-acyl-N-phenylaminoethylamide of p-toluenesulfonyloxamic acid - p-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NHCOCONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)COR (Va-c); benzylsulfonyloxamides - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NHCOCONHR (VIa-f); and alkansulfonyloxamides - RSO<sub>2</sub>NHCOCONHR' (VIIa-k).

Determination of the hypoglycemic activity of the compounds synthesized made it possible to discover the relationship between chemical structure and activity of the substances. It is evident from Table 1 that the sugar-reducing effect in substituted sulfonyloxamides depends on the structure of the radicals bonded to the sulfonyl and amide groups. Thus, the introduction of two chlorine atoms into the o-position to the amino group in the benzenesulfonyloxamides Ia-b retains the sugar-reducing effect without lowering the accessory antimicrobial effect which is manifested on the side of the substituted amides of p-aminobenzene-sulfonyloxamic acids.

On comparing the hypoglycemic activity of I-V, attention is drawn to the fact that the activity in arenesulfonyloxamic acids disappears when the benzene ring is replaced by a naphthalene ring (II, III). The introduction of basic substituents in the oxamoyl radical of the arenesulfonyloxamides does not change their sugar-reducing activity. Of the nitro-isomers of the β-phenylaminoethylamides of benzenesulfonyloxamic acid, the m-isomer, IVd, has the

Khar'kov Pharmaceutical Institute. Translated from Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal, Vol. 12, No. 9, pp. 49-52, September, 1978. Original article submitted January 3, 1978.

# Identification of Novel $\alpha$ -Glucosidase Inhibitors by Screening Libraries Based on N- [4-(Benzyloxy) Benzoyl] Alanine Derivatives [1]

B. Kundu\*, S. K. Rastogi, R. Ahmad and A.K. Srivastava

*Divisions of Medicinal Chemistry and Biochemistry, Central Drug Research Institute, Lucknow 226 001, India*

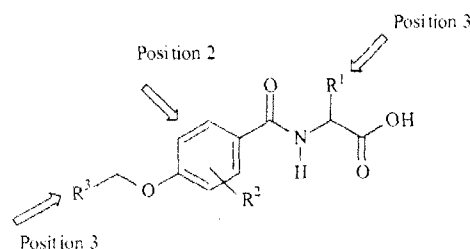
**Abstract:** A library of 72 compounds related to N- [4-(benzyloxy) benzoyl]alanine (**1**) was synthesized, prepared and screened for  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activity. Four compounds showed potent inhibition, six compounds moderate inhibition, and 16 were weak inhibitors. One compound, N- [4-(benzyloxy) benzoyl] serine, was found to be a potent inhibitor of  $\alpha$ -glucosidase with 100% inhibition at 1  $\mu$ M. This inhibitor was at least five times more potent than the lead compound **1**.

## INTRODUCTION

Glycosidases are not only essential for carbohydrate digestion, but also vital for the processing of glycoproteins and glycolipids. Inhibitors of these enzymes, in particular of  $\alpha$ -glucosidase, are therefore of potential therapeutic value. They are associated with potent oral antidiabetic [2] activity and have also been implicated in the blocking of viral infections [3] and tumor growth [4]. Most of the known natural and synthetic  $\alpha$ -glucosidase inhibitors are sugar analogs, such as pseudo-oligosaccharides [5], azasugars [6], Miglitol, acarbose, voglibose, glucono-1,5 lactone, or indolizidine alkaloids [7]. Other recently identified compounds with glucosidase inhibitory activity include: phthalimide derivatives [8] and 5-thioglucopyranosylamines [9]. Combinatorial libraries based on cyclic peptide and tripeptide templates have also been screened, and several potent and selective  $\alpha$ -glucosidase inhibitors have been reported [10].

In our laboratory, we initiated the screening of a variety of structurally diverse small synthetic molecules with the view to identify potent inhibitors of  $\alpha$ -glucosidase. These studies led to the identification of a N- [4-(benzyloxy) benzoyl]alanine (**1**) as a lead molecule with weak  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activity. Since entirely new structures are usually desired for biological targets, the lead molecule **1** provides an interesting and novel motif for the design of more potent inhibitors of  $\alpha$ -glucosidase. This prompted us to use a combinatorial approach to create library based on lead molecule **1** with the view to identify congeners with higher  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activity. Libraries for the purpose of lead optimization comprising peptides and low molecular weight organic molecules have been successful in many areas of biomedical research. For our study the library based on N- [4-(benzyloxy)benzoyl] alanine (**1**) was designed in a manner so as to introduce diversity at all the three positions (Figure 1). Combinations of six amino acids ( $R^1$ ), three hydroxy aromatic acids ( $R^2$ ) and four alcohols ( $R^3$ )

were used to synthesize 72 single compounds (including **1**) in a parallel format. In this paper, we have describe of the synthesis and screening of a library based on pharmacophore **1**.



**Fig. (1).** Structure of target compound with three point diversity.

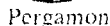
## Experimental

The library was synthesized on Wang resin in parallel format using an Advanced Chemtech multiple organic synthesizer 496  $\Omega$ . Fmoc protected amino acids were purchased from Novabiochem. All other reagents and solvents were of standard quality and were used without further purification. NMR spectra were recorded on a Bruker 200 and 300 MHz instrument and fast atom bombardment (FAB) mass spectra (MS) were obtained using a JEOL (JAPAN) SX-102 magnetic sector mass spectrometer equipped with a DA-6000 data system. HPLC was carried out using a Shimadzu LC10AS employing a reverse phase column (4.6 x 250 mm) with acetonitrile water as mobile phase. p-Nitrophenyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside was purchased from Sigma (St. Louis, MO, USA).

## Synthesis of Library on Wang Resin

In the first instance, we created a synthetic route for the preparation of N- [4-(benzyloxy) benzoyl]alanine (**1**) based compounds using solid phase methodology. In order to optimize the reaction conditions, compounds, **16**, **17** and **33** were initially synthesized. Our synthesis began in the following manner.

\*Address correspondence to this author at the Divisions of Medicinal Chemistry and Biochemistry, Central Drug Research Institute, Lucknow 226 001, India; E-mail: bijoy\_kundu@yahoo.com



Alan D. Adams,<sup>a,\*</sup> Winston Yuen,<sup>a</sup> Zao Hu,<sup>a</sup> Conrad Santini,<sup>a</sup> A. Brian Jones,<sup>a</sup>  
Karen L. MacNaul,<sup>b</sup> Joel P. Berger,<sup>b</sup> Thomas W. Doebber<sup>b</sup> and David E. Moller<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departments of Basic Chemistry, Merck Research Laboratories, Merck & Co. Inc., PO Box 2000, Rahway, NJ 07065, USA

<sup>b</sup>Molecular Endocrinology, Merck Research Laboratories, Merck & Co. Inc., PO Box 2000, Rahway, NJ 07065, USA

Received 25 July 2002; accepted 7 October 2002

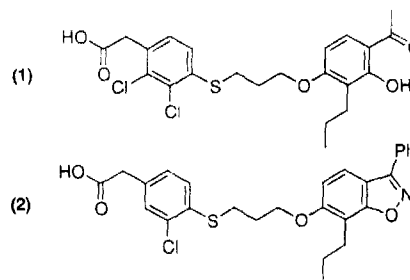
**Abstract**—A series of amphipathic 3-phenylbenzisoxazoles were found to be potent agonists of human PPAR $\alpha$ ,  $\gamma$  and  $\delta$ . The optimization of acid proximal structure for in vitro and in vivo potency is described. Results of po dosed efficacy studies in the *db/db* mouse model of type 2 diabetes showed efficacy equal or superior to Rosiglitazone in correcting hyperglycemia and hypertriglyceridemia. Good functional receptor selectivity for PPAR $\alpha$  and  $\gamma$  over PPAR $\delta$  can be obtained.

© 2003 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

The utility of the peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ , NR1C3) nuclear hormone receptor agonists in the treatment of hyperglycemia associated with type 2 diabetes<sup>1,2</sup> (DM2) and of PPAR $\alpha$  (NR1C1) agonists as hypolipidemics has been amply demonstrated.<sup>3</sup> Three thiazolidinedione PPAR $\gamma$  or PPAR $\gamma$  and  $\alpha$  agonist insulin sensitizers have been marketed for treatment of DM2 over the past 5–7 years. The search for better PPAR agonist drugs is driven by limited efficacy and side-effects including instances of lethal hepatotoxicity associated with the first marketed drug Troglitazone.<sup>4</sup> The development of an amphipathic carboxylate lead 1 from a Merck Frosst Ltd<sub>4</sub> antagonist program into a series of benzisoxazole PPAR $\alpha$ / $\delta$ / $\gamma$  agonists has been reported recently.<sup>5</sup> The phenylacetic acid 2 is a potent but nonselective PPAR $\gamma$ ,  $\delta$  and  $\alpha$  agonist and an efficacious insulin sensitizer in insulin resistant *db/db* (*lepr<sup>db-3J</sup>/lepr<sup>db-3J</sup>*) mice. Further optimization of 2 and the optimization of the series for PPAR $\alpha$ / $\gamma$  selectivity are reported here (Fig. 1).

Typical SAR studies of PPAR agonists hold an acid or heterocyclic head fragment relatively fixed and explore the SAR for a lipophilic tail. This study examines the opposite relation, holding a lipophilic 3-phenyl-7-propyl-benzisoxazole tail fixed and studying minimum require-

ments for acid structure with the objective of maximum in vivo potency and determination of best attainable selectivity among the three known PPAR receptors for this series. Several varied acid structures give good potency and widely varied selectivities in this series. Good, but not complete, functional selectivity for PPAR $\gamma$  and  $\alpha$  dual agonist activity over PPAR $\delta$  (NR1C2) can be obtained while retaining reasonable potency.

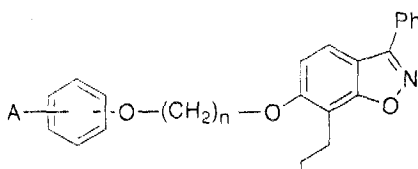


**Figure 1.**

Retaining the lipophilic anchor of the lead 2, the total separation from the distal acid residue, as well as structure and topology of the connecting chain were varied to study effects on affinity and selectivity among the three PPAR receptors. The position of the acid proximal phenyl residue of the lead was shifted both in terms of its position in the linking tether and regio-isomerism. Synthesis of some benzisoxazole fragments and

\*Corresponding author. Fax: +1-732-594-9556; e-mail: alan\_adams@merck.com

Table 1. PPAR binding,  $K_i$ : agonist efficacy in the transfected COS Cell, EC<sub>50</sub>

|                                                                                                                                | Isomer                                                 | Tether length | PPAR binding apparent $K_i$ nM <sup>a</sup> |          |          | Transfected COS-1 cell EC <sub>50</sub> nM or Max% at 3 $\mu$ M <sup>b</sup> |          |          |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------|----------|----------|------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|-----|
|                                                                                                                                |                                                        |               | $\gamma$                                    | $\delta$ | $\alpha$ | $\gamma$                                                                     | $\delta$ | $\alpha$ |     |
|                                                                                                                                |                                                        | <i>n</i>      |                                             |          |          |                                                                              |          |          |     |
|                                                                                                                                | Rosiglitazone                                          |               | 136                                         | > 33,300 | > 33,300 | 21                                                                           | 0%       | 3%       |     |
| 2                                                                                                                              | Lead Phenylbenzoxazole                                 | <i>para</i>   | 3                                           | 11       | 3.7      | 14.0                                                                         | 4        | 3        | 3   |
| <div></div> <p>A— Acid proximal structure</p> |                                                        |               |                                             |          |          |                                                                              |          |          |     |
| 3                                                                                                                              | COOH                                                   | <i>para</i>   | 4                                           | > 5300   | > 14,000 | 920.0                                                                        | ND       | ND       | ND  |
| 4                                                                                                                              | COOH                                                   | <i>meta</i>   | 4                                           | 100.0    | 508.0    | 5.2                                                                          | 193      | 34%      | 8   |
| 5                                                                                                                              | -CH <sub>2</sub> COOH                                  | <i>para</i>   | 3                                           | 32       | 5        | 3                                                                            | 194      | 147      | 3   |
| 6                                                                                                                              | -CH <sub>2</sub> COOH                                  | <i>para</i>   | 4                                           | 30       | 93       | 7                                                                            | 60       | 86%      | 8   |
| 7                                                                                                                              | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> COOH                 | <i>para</i>   | 4                                           | 17       | 203      | 23                                                                           | 10       | 59%      | 2   |
| 8                                                                                                                              | -CH <sub>2</sub> COOH                                  | <i>meta</i>   | 3                                           | 662      | 26       | 76                                                                           | ND       | ND       | ND  |
| 9                                                                                                                              | -CH <sub>2</sub> COOH                                  | <i>meta</i>   | 4                                           | 3.1      | 0.3      | 7.2                                                                          | 6        | 20       | 5   |
| 10                                                                                                                             | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> COOH                 | <i>meta</i>   | 4                                           | 26       | 165      | 46                                                                           | 52       | 400      | 50  |
| 11                                                                                                                             | -CH <sub>2</sub> COOH                                  | <i>ortho</i>  | 3                                           | 498      | 62       | 489                                                                          | ND       | ND       | ND  |
| 12                                                                                                                             | -CH <sub>2</sub> COOH                                  | <i>ortho</i>  | 4                                           | 348      | 47       | 86                                                                           | ND       | ND       | ND  |
| 13                                                                                                                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH                  | <i>para</i>   | 2                                           | 304      | 11       | 11                                                                           | ND       | ND       | ND  |
| 14                                                                                                                             | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH                   | <i>para</i>   | 3                                           | 32       | 2        | 7.3                                                                          | 99%      | 74%      | 42% |
| 15                                                                                                                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH                  | <i>para</i>   | 4                                           | 8.9      | 37.5     | 7.6                                                                          | 485      | 74%      | 429 |
| 16                                                                                                                             | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH | <i>para</i>   | 4                                           | 52       | 529      | 213                                                                          | 37       | 18%      | 53  |
| 17                                                                                                                             | -CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> COOH | <i>para</i>   | 4                                           | 20       | 317      | 13                                                                           | 20       | 860      | 4   |
| 22                                                                                                                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH                  | <i>meta</i>   | 3                                           | 448      | 21       | 53                                                                           | ND       | ND       | ND  |
| 23                                                                                                                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH                  | <i>meta</i>   | 4                                           | 115      | 52       | 329                                                                          | ND       | ND       | ND  |
| 26                                                                                                                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH                  | <i>ortho</i>  | 3                                           | 1,330    | 3,520    | > 33,330                                                                     | ND       | ND       | ND  |
| 27                                                                                                                             | -CH-CHCOOH                                             | <i>para</i>   | 3                                           | 152      | 18       | 50                                                                           | 254      | 148      | 56% |
| 28                                                                                                                             | -CH-CHCOOH                                             | <i>para</i>   | 4                                           | 13       | 265      | 18                                                                           | 29       | 640      | 13  |
| 18                                                                                                                             | -O-CH <sub>2</sub> COOH                                | <i>para</i>   | 3                                           | 34       | 3.7      | 8.1                                                                          | 75       | 16       | 4   |
| 19                                                                                                                             | -O-CH(CH <sub>3</sub> )COOH                            | <i>para</i>   | 3                                           | 22       | 4.6      | 9.3                                                                          | 27       | 13       | 2   |
| 20                                                                                                                             | -O-CH(CH <sub>3</sub> )COOH                            | <i>para</i>   | 4                                           | 20       | 136      | 47                                                                           | 16       | 117%     | 10  |
| 21                                                                                                                             | -O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> COOH              | <i>para</i>   | 4                                           | 2.4      | 23       | 17                                                                           | 2        | 172      | 2   |
| 24                                                                                                                             | -O-CH <sub>2</sub> COOH                                | <i>meta</i>   | 4                                           | 52       | 47       | 133                                                                          | 87       | 127%     | 248 |
| 25                                                                                                                             | -O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> COOH              | <i>meta</i>   | 4                                           | 41       | 110      | 255                                                                          | 100      | 85%      | 92  |
| 29                                                                                                                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH  | <i>para</i>   | 2                                           | 616      | 156      | 305                                                                          | 72%      | 69%      | 33  |
| 30                                                                                                                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH  | <i>para</i>   | 3                                           | 145      | 38       | 121                                                                          | 156      | 183      | 3   |

ND, Not run.

<sup>a</sup>The apparent  $K_i$  was calculated from the Cheng-Prusoff equation<sup>7</sup> using the IC<sub>50</sub> determined in the previously described SPA binding assay at 15°C.<sup>8</sup> The radioligand for the PPAR $\alpha$  and  $\gamma$  determination was tritiated 9.<sup>b</sup>The EC<sub>50</sub> refers to the concentration yielding a 50% response relative to the standard in the previously described PPAR GAL4 chimera COS-1 cell transactivation assay.<sup>9</sup>

highest in the same *cis* olefin conformation offering little encouragement for further analogues. All three analogues retain very good PPAR $\delta$  affinity.<sup>5</sup> The remarkable tolerance toward ligand structure observed for the PPAR $\delta$  receptor here and above may be explained by X-ray structure observations of ligands bound in multiple conformations in the PPAR $\delta$  binding pocket.<sup>13</sup>

#### Pharmacokinetics and Efficacy Studies

Compound 9 showed promising PK parameters with 76% bioavailability and dose normalized AUC of 4.2

$\mu$ M-Hr for a 2 mpk po dose of the sodium salt in rats.<sup>14</sup> The isomeric *para* phenylacetic acid analogue 6, evaluated in a high throughput nonquantitative PK screen, showed similar behavior.<sup>15</sup> Both were chosen as good candidates for efficacy studies. Several analogues including the most selective,  $\beta,\beta$ -dimethyl analogue 16, and the cinnamate analogue 28 could not be evaluated in the *db/db* mouse model due to very poor oral bioavailability. Efficacy studies for 6 and 9 were performed in 7–8 week old highly insulin resistant leptin receptor defective *db/db* mice as described by Berger et al.<sup>9</sup> Efficacy was assessed relative to Rosiglitazone which shows variable (40–67%) correction of hyperglycemia (degree

368  
368

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

2020  
Bogotá, D.C.,

Abogado  
**DARIO CARDENAS NAVAS**  
Apoderado

|        |            |                      |
|--------|------------|----------------------|
| ASUNTO | Radicación | 06-2222              |
|        | Trámite    | 011                  |
|        | Evento     | 379                  |
|        | Actuación  | 430                  |
|        | Oficio     | <del>1</del> 1 28 19 |
|        | Folios     | 07                   |

|                         |                                     |                               |                                     |
|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| Patente de Invención    | <input checked="" type="checkbox"/> | Patente de Modelo de Utilidad | <input type="checkbox"/>            |
| Vía Nacional            | <input type="checkbox"/>            |                               |                                     |
| Vía PCT (fase nacional) | <input checked="" type="checkbox"/> | Cap. I                        | <input type="checkbox"/>            |
|                         |                                     | Cap. II                       | <input checked="" type="checkbox"/> |

|                                 |                     |
|---------------------------------|---------------------|
| No. Sol. Internacional          | PCT/EP2004/006330   |
| Fecha de Presentación Internal. | 11 de Junio de 2004 |

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

**1. Documentos estudiados**

|                                   |                                                             |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <u>Descripción:</u>               | Folios: <u>167</u> a <u>229</u> como se radicó inicialmente |
|                                   | Folios: <u>326</u> a <u>327</u> hojas enmendadas            |
| <u>Reivindicaciones:</u>          | Folios <u>137</u> a <u>149</u> hojas enmendadas             |
|                                   | Folios <u>230</u> a <u>245</u> como se radicó inicialmente  |
|                                   | Folios <u>353</u> a <u>360</u> modificadas                  |
| <u>Prioridad:</u>                 | Folios: <u>1</u>                                            |
|                                   | 13 de Junio de 2003, ES, P200301461                         |
| <u>Respuesta del solicitante:</u> | Folios <u>339</u> a <u>352</u>                              |

**2. Análisis de la Prioridad**

La fecha de prioridad del 13 de Junio de 2003 y su correspondiente documento, son aceptados para el estudio de patentabilidad.

**3. Objeto de la invención**

Título de la solicitud: Nuevas benzamidas como moduladores de PPAR.

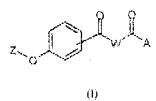
El objeto de la presente solicitud de patente de invención es la necesidad de compuestos útiles para prevención y tratamiento de enfermedades metabólicas tales

369

368

como diabetes, obesidad y dislipidemia que actúan como moduladores de PPAR $\gamma$  y PPAR $\gamma$ /PPAR $\delta$ .

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona benzamidas que actúan como moduladores de PPAR $\gamma$  y PPAR $\gamma$ /PPAR $\delta$  de fórmula I:



IPC: A61K 31/166

4. De la solicitud de Patente

Descripción (artículo 28 D. 486)

Se sugiere realizar la correspondiente modificación de los Folios 228 y 229 correspondientes a las tablas de los resultados de los ensayos del capítulo descriptivo, colocando los nombres de los receptores donde actúan los compuestos, de acuerdo a las aclaraciones realizadas en los argumentos del solicitante.

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El alcance de las reivindicaciones, continúa siendo amplio en cuanto a las diferentes sustituciones planteadas para los radicales Z, W y A, pues al realizar los reemplazos sugeridos en la reivindicación 1, se siguen obteniendo compuestos de diferente complejidad y características químicas.  
Se sugiere restringir el significado de los diferentes sustituyentes, de forma tal que cubran los compuestos de los cuales se evidencia su sustento y su efecto inesperado.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 13 de Junio de 2003

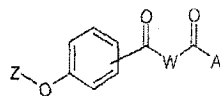
Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 13/06/2003 se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

| Nº | Documento                                                             | Título                                                                                                                                 | Fecha de publicación |
|----|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D2 | Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening, 2002, 5, 545-550 | Identification of novel $\alpha$ -glucosidase inhibitors by screening libraries base don N-[4-(benzyloxy) benzoyl] alanine derivatives | 2002                 |
| D3 | Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13 (2003), 931-935           | Amphipathic 3-phenyl-7-propylbenzisoxtales; huma PPAR $\gamma$ , $\delta$ and $\alpha$ agonists                                        | 2003                 |

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

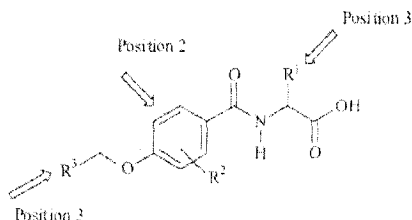
Nivel inventivo (artículo18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula (I):



(I)

El Estado de la Técnica más cercano es **D2**, que da a conocer compuestos con el grupo farmacofórico I y su potencial uso como potentes antidiabéticos orales (Ver página 545, columna 1, introducción).

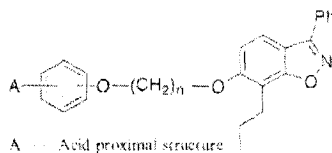


Los compuestos objeto de esta solicitud se diferencian de los compuestos de **D2**, en las sustituciones planteadas para  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$ , las cuales no son derivados de aminoácidos.

El hecho de incluir estas diferentes sustituciones en los compuestos que se daban a conocer en **D2**, causa que los compuestos sean moduladores de PPAR $\gamma$  y PPAR $\gamma$ /PPAR $\delta$ , y sirvan para el tratamiento de enfermedades como la diabetes mellitus no insulino dependiente, obesidad, hipocolesterolemia entre otros (Ver Folio 192)

El Problema Técnico Objetivo era obtener compuestos que actúan como moduladores de PPAR $\gamma$  y PPAR $\gamma$ /PPAR $\delta$ , para el tratamiento de enfermedades como la diabetes mellitus no insulino dependiente, obesidad, hipocolesterolemia entre otros (Ver Folio 192)

**D3** describe una manera de solucionar el problema técnico, mediante compuestos 3- fenilbenzisoxazoles (Ver resumen), los cuales poseen una cadena alquílica, con un grupo oxi, unida a un heterocíclico sustituido. (Ver tabla 1-página 933-D3)



La reivindicación es obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de obtener compuestos que sean moduladores de PPAR $\gamma$  y PPAR $\gamma$ /PPAR $\delta$ , útiles para el tratamiento de la diabetes mellitus, no insulino dependiente, obesidad, hipocolesterolemia entre otros (Ver Folio 192), incluiría "sustituciones de una cadena oxialquílica sustituida con un anillo heteroaromático que posee un fenilo" que se revela en **D3**, dentro de las compuestos que se enseñan en **D2**, logrando de esta forma los compuestos objeto de esta solicitud. Por tanto, la reivindicación 1 no tiene Nivel Inventivo. Las reivindicaciones dependientes 2 -14, no mencionan alguna característica que haga inventivos a los compuestos de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

## 6. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

| N° | Documento N°                                                          | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|----|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|
| D2 | Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening, 2002, 5, 545-550 | 1-14                       | Nivel inventivo      |
| D3 | Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13 (2003), 931-935           | 1-14                       | Nivel inventivo      |

## 7. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante aclara en el Folio 339, los títulos de la tabla 19, correspondiente a los resultados experimentales. Se sugiere realizar la correspondiente modificación de los Folios 228 y 229 del capítulo descriptivo.

El capítulo reivindicatorio modificado es aceptado para el estudio de patentabilidad, de acuerdo con las aclaraciones realizadas por el solicitante en los folios 340 a 343.

El solicitante en el Folio 344, se refiere a la falta de novedad de los compuestos objeto de invención.

Con respecto a lo anteriormente mencionado por el solicitante, esta Oficina encuentra que los compuestos del capítulo reivindicatorio modificado, con respecto a **D1**, se consideran novedosos. Sin embargo, la solicitud sí se encuentra afectada por nivel inventivo de acuerdo con los documentos **D2** y **D3**.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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**  
Directora de Nuevas Creaciones (C)

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

23 OCT 2010

|                            |                                         |
|----------------------------|-----------------------------------------|
| CONCEPTO TÉCNICO No. 03023 | EXAMINADOR TÉCNICO<br>Código No. 202070 |
|----------------------------|-----------------------------------------|