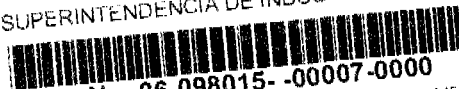


20190

293
291

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-098015-00007-0000

Fecha: 2009-06-01 13:55:19 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTEIYII Eje. 379 FASENACIONALII
 Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 16

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 36,394
 FECHA : MAYO 18 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105797495	18/05/2009	6,073,960.00

***** CONCEPTO *****

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

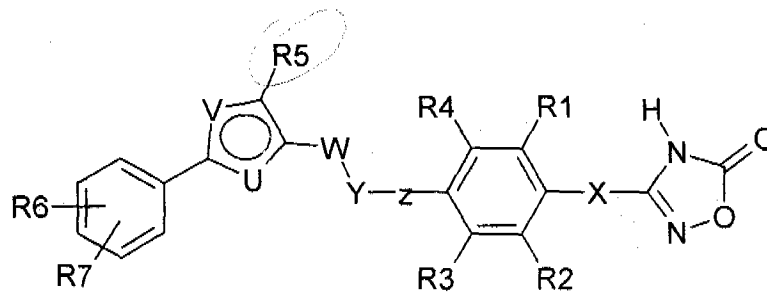
SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula I:



fórmula I

en la que

X es CH₂ o un enlace;

R₁, R₂, R₃, R₄ son independientemente H, F, Cl, Br, CF₃, alquilo (C₁-C₄), alquilen(C₀-C₄)-O-alquilen(C₀-C₄)-H, SCH₃, S(O)CH₃, S(O)₂CH₃, CN, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F;

Z es un enlace o CH₂;

Y es O, S, S(O) o S(O)₂;

W es CH₂ o CH₂CH₂;

uno de U y V es N, el otro es S u O;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈), alquilen(C₁-C₆)-O-alquilen(C₀-C₄)-H, alquilen(C₀-C₆)-fenilo, alquilen(C₁-C₆)-O-alquilen(C₀-C₄)-fenilo, cicloalquilo (C₃-C₆), alquenoilo (C₂-C₈), y donde el alquilo o alquilen (C₁-C₈) puede estar sustituido 1 - 2 veces con OH u O-alquilo(C₁-C₄);

295
293

R6, R7 son independientemente H, F, Br, CF₃, OCF₃, alquilo (C1-C6), alquilen(C0-C4)-O-alquilen(C0-C4)-H, SCF₃, SF₅, OCF₂-CHF₂, OCHF₂, OCH₂F, O-fenilo, fenilo, NO₂; o

5 así como sus sales y formas tautómeras fisiológicamente aceptables.

2.

Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que

X es un enlace.

10

3.

Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que

X es un enlace o CH₂;

15 R1 es H, F, Cl, Br, CF₃, alquilo (C1-C4), O-alquil(C1-C4), SCH₃, S(O)CH₃, S(O)₂CH₃, CN;

R2 es H, F;

20 R3 es H, Br, O-alquilo (C1-C4);

R4 es H;

Z es un enlace o CH₂;

25

Y es O, S, S(O) o S(O)₂;

W es CH₂ o CH₂CH₂;

30 U es S y

V es N o

U es N y

V es S o

U es N y

35 V es O;

296
294

- R5 es alquilo (C1-C6) o alqueno (C2-C6), donde el alquilo (C1-C6) puede estar sustituido 1 - 2 veces con OH;
- R6 está en posición para y es CF₃, SF₅, OCH₃, fenilo;
- 5 R7 es H o F.
- 4.- Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que
- 10 X es un enlace;
- R1 es H, F, Cl, Br, CF₃, alquilo (C1-C4), O-alquilo (C1-C4), SCH₃, S(O)CH₃, S(O)₂CH₃, CN;
- 15 R2 es H, F;
- R3 es H, Br, O-alquilo (C1-C4);
- R4 es H;
- 20 Z es un enlace o CH₂;
- Y es O, S, S(O) o S(O)₂;
- 25 W es CH₂ o CH₂CH₂;
- U es S y
- V es N o
- U es N y
- 30 V es S o
- U es N y
- V es O;
- R5 es alquilo (C1-C6) o alqueno (C2-C6), donde el alquilo (C1-C6) puede estar sustituido 1 - 2 veces con OH;
- 35

297
295

R6 está en posición para y es CF₃, SF₅, OCH₃, fenilo;

R7 es H o F.

5 5.- Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que

X es un enlace;

R1 es Cl o CH₃;

10

R2, R3, R4 son H;

Z es un enlace;

15 Y es O;

W es CH₂;

U es S y

20 V es N o

U es N y

V es O u

U es O y

V es N;

25

R5 es alquilen(C1-C4)-O-alquilen(C1-C4)-H o alquilen(C1-C4)-O-alquilen(C1-C4)-fenil, donde alquilen puede estar sustituido por O-alquilo(C1-C4);

R6 está en posición para y es CF₃ u OCH₃;

30

R7 es H.

6. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que

35 X es un enlace;

298
296

R1 es OCH₃ o F;

R2, R3, R4 son H;

5 Z es un enlace;

Y es O o S;

W es CH₂ o CH₂CH₂;

10

U es S y

V es N o

U es N y

V es S o

15 U es O y

V es N o

U es N y

V es O;

20 R5 es alquilo(C1-C4), alquilen(C1-C4)-O-alquilen(C1-C4)-H o alquilen(C1-C4)-O-alquilen(C1-C4)-fenil, donde alquilen puede estar sustituido por O-alquilo(C1-C4).

R6 está en posición para y es CF₃ u OCH₃;

25 R7 es H.

7.

Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 ó 2, en la que

X es un enlace o CH₂;

30

R1 es H, F, Cl, Br, OCH₃, SCH₃, CF₃, CH₃, CN, S(O)CH₃, S(O)₂CH₃;

R2 es H, F;

35 R3 es H, OCH₃, Br;

299

293

- R4 es H;
- Z es un enlace o CH₂;
- 5 Y es O, S, S(O) o S(O)₂;
- W es CH₂ o CH₂CH₂;
- U es S y
- 10 V es N o
- U es N y
- V es S;
- R5 es alquilo (C1-C4) o alquenilo (C2-C4), donde el alquilo (C1-C4) puede estar sustituido 1 - 2 veces con OH o
- 15 R5 es alquilen(C1-C4)-O-alquilen(C1-C4)-H o alquilen(C1-C4)-O-alquilen(C1-C4)-fenil, donde alquilen puede estar sustituido por O-alquilo(C1-C4);
- R6 es p-CF₃ o p-SF₅; y
- 20 R7 es H.
- 8.- Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que
- 25 X es un enlace;
- R1 es Cl, CH₃;
- R2 es H;
- 30 R3 es H;
- R4 es H;
- 35 Z es un enlace;

300
300

- Y es O;
- W es CH₂;
- 5 U es N y
V es O u
U es O y
V es N;
- 10 R₅ es alquilo (C1-C4), alquilen(C1-C4)-O-alquilen(C1-C4)-H o alquilen(C1-C4)-O-alquilen(C1-C4)-fenil, donde alquilen puede estar sustituido por O-alquilo(C1-C4).
- R₆ es p-OCH₃ o p-fenilo; y
- 15 R₇ es H.
- 9 Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 8, en la que
- 20 R₁, R₂, son independientemente H, F, Cl, Br, OCH₃, SCH₃, CF₃, CH₃, CN, S(O)CH₃, S(O)₂CH₃;
- X es un enlace y
Z es un enlace;
- 25 R₃, R₄, son independientemente H, OCH₃;
- R₆ está en posición para y es H, F, CF₃, CH₃, SF₅, OCH₃, fenilo;
- 30 R₇ es H.

- 10 Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 8, en la que
- R₁, R₂, son independientemente H, F, Cl, Br, OCH₃, SCH₃, CF₃, CH₃, CN, S(O)CH₃, S(O)₂CH₃;
- 35

301 301

X es un enlace y
W es CH₂;

R₃, R₄, son independientemente H, OCH₃;

5

R₆ está en posición para y es H, F, CF₃, CH₃, SF₅, OCH₃, fenilo;

R₇ es H.

10

11

Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que

U es S y

V es N o

U es N y

15

V es S o

U es O y

V es N o

U es N y

V es O.

20

12.

Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 11, en los que

U es S,

V es N,

25

Z es un enlace.

13.

Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 12, en los que

U es N,

30

V es O,

Z es un enlace,

X es un enlace.

14.-

Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 13, en los que

35

302
302

X es un enlace y

Z es un enlace.

5 15.- Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 14, en los que

R6 está en posición para;

16.- Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 15, en los que

10 R7 es H o F.

17.- Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 16, en los que

R2, R3, R4 son H,

15 R1 es H, F, Cl, Br, CF₃, alquilo (C1-C4), alquilen(C0-C4) -O-alquilen(C0-C4)-H, SCH₃, S(O)CH₃, S(O)2CH₃, CN.

18. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 17, en los que

20 Y es O o S.

19. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 18, en los que

W es CH₂.

25 20. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 19, en los que

R5 es alquilo (C1-C4) o alquilen(C1-C4)-O-alquilen(C0-C4)-H, donde alquilen puede estar sustituido por O-alquilen(C0-C4)-H o fenilo.

30 21. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 20, en los que

R1 es F, Cl, CH₃, OCH₃.

35 22. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1a 21, en los que

303
303

R5 es alquilo (C1-C4).

23.

Compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 22, en el que

5 R6 es CF₃, SF₅, fenilo, OCH₃.

24.

Un procedimiento para preparar un producto farmacéutico que comprende uno o más de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 23, que comprende mezclar el compuesto activo con un vehículo farmacéuticamente

10 aceptable, y poner esta mezcla en una forma de administración adecuada.

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

PCT

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

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

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

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

(72) Inventors; and

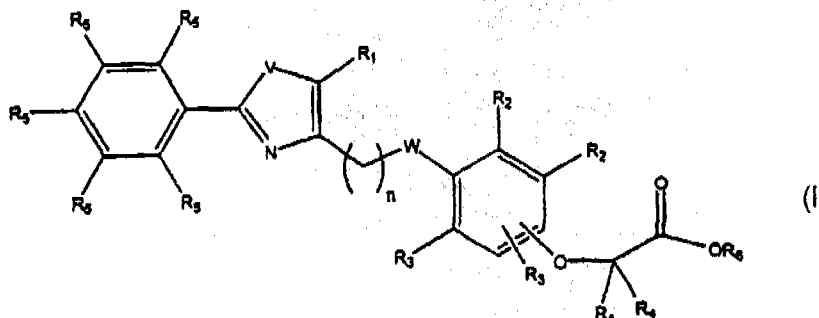
(75) Inventors/Applicants (for US only): BROOKS, Dawn,
A. [US/US]; Apartment 307, 402 West New York Street,
Indianapolis, IN 46202 (US). RITO, Christopher, J.
[US/US]; 6520 New Harmony Road, Martinsville, IN
46151 (US). SHUKER, Anthony, J. [GB/US]; 1172
Empire Road, Atlanta, GA 30329 (US). DOMINIANNI,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

Published:

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

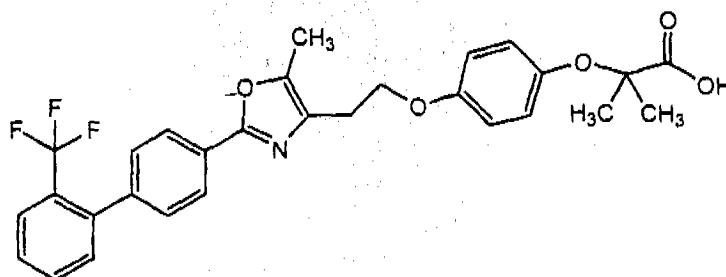
For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

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

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

305
305

EXAMPLE 12: 2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(2'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)propionic acid



A. 2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(2'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)propionic acid ethyl ester

A solution of 2-(4-{2-[2-(4-bromophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester (300 mg, 0.614 mmol) (see Ex. 2, part B), 2-trifluoromethylphenylboronic acid (0.921 mmol), potassium fluoride (88.6 mg, 1.84 mmol), palladium acetate (1.3 mg, 0.14 μ mol), and 2-(dicyclohexylphosphino)biphenyl (12.3 μ mol) were combined under N_2 , to which anhydrous THF (1.23 mL) was added. The yellow mixture was heated at reflux for 12 h. After cooling to room temperature, the mixture was partitioned between Et_2O (20 mL) and 1M NaOH (10mL). The layers were separated, and the aqueous phase was back-extracted with Et_2O (10 mL). Combined organic phases were dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The product was purified by silica gel chromatography (25 g SiO_2 , 1:4 ethyl acetate:hexanes) to yield the desired product as an oil. R_f = 0.47 in 1:4 ethyl acetate:hexanes; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80-6.73 (m, 4H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (EI) 554.1 (M + H).

B. 2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(2'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)propionic acid

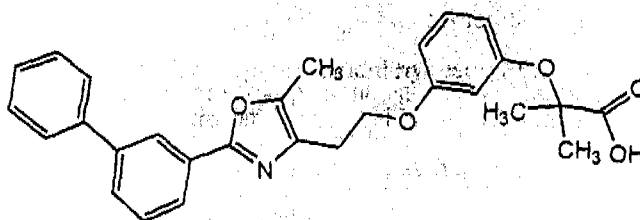
Under nitrogen, 2-methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(2'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)propionic acid ethyl ester (0.53 mmol) in ethanol (2.5 mL) and THF (2.5 mL) was treated with 2.0 N NaOH (2.0 mL). The

306
306

B. 2-{3-[2-(2-Biphenyl-4-yl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionic acid

Under nitrogen, 2-{3-[2-(2-biphenyl-4-yl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionic acid-ethyl ester (0.53 mmol) in ethanol (2.5 mL) and THF (2.5 mL) was treated with 2.0 N NaOH (2.0 mL). The reaction mixture was stirred at 55°C for 1h and concentrated *in vacuo*. The resulting slurry was suspended in ethyl acetate, acidified to pH 1 with 1N HCl, and partitioned. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄), and concentrated *in vacuo* to provide the product in 99% yield as a white solid: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05-8.03 (m, 2H), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.38 (tt, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.56 (s, 6H).

15 EXAMPLE 22: 2-{3-[2-(2-Biphenyl-3-yl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionic acid



A. 2-(3-Biphenyl)-5-methyl-4-oxazoleethanol

2-(3-Bromophenyl)-5-methyl-4-oxazoleethanol (35.0 mmol) (see Ex. 3, part D) and phenylboronic acid (4.5 g, 38.0 mmol) were dissolved in n-propanol (120 mL) before adding triphenylphosphine (165.2 mg, 0.63 mmol), palladium acetate (46 mg, 2.1 mmol), and Na₂CO₃ (4.5 g, 42 mmol dissolved in 30 mL distilled H₂O). The solution was heated to reflux and stirred for 1.5 h. After cooling to ambient temperature, the mixture was concentrated under reduced pressure and then partitioned between CH₂Cl₂ (100 mL) and 1N NaOH (100 mL). The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 50 mL) and the combined organic phases were dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure to provide the desired product which was used directly without further purification. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.42 (d, *J*

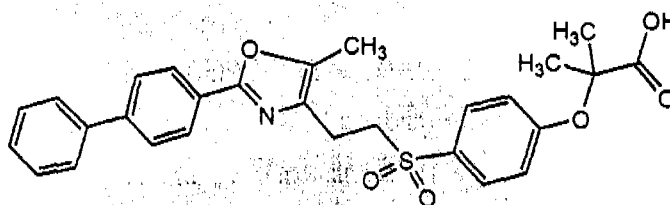
307
307

pyrid-3-yl-phenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionic acid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.99 (2H, d), 7.66 (2H, d), 7.45 (2H, m), 7.53 (1H, m), 7.42 (1H, m), 6.90 (2H, m), 6.78 (2H, m), 4.17 (2H, t), 2.99 (2H, t), 2.39 (3H, s), 1.53 (6H, s).

5

EXAMPLE 59: 2-{4-[2-(2-Biphenyl-4-yl-5-methyloxazol-4-yl)-ethylsulfonyl]-phenoxy}-2-methyl-propionic acid

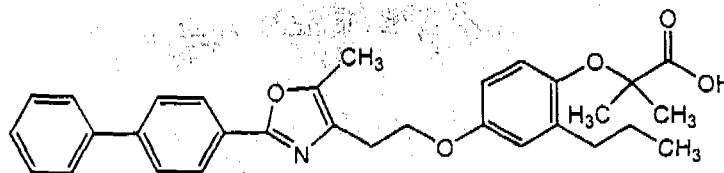


2-{4-[2-(2-biphenyl-4-yl-5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethylsulfonyl]-phenoxy}-2-methylpropionic acid (31 mg, 0.078 mmol) was mixed with 8 mL 1/1 methanol/water. Solid oxone (100 mg, 0.16 mmol) was added and the reaction was stirred at room temperature for 2 h. The methanol was allowed to evaporate overnight and the white precipitate was collected and washed with water. After drying in a vacuum oven the product was obtained as a light tan solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.67 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 3.05 (t, 2H), 3.55 (t, 2H), 6.96 (d, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.81 (d, 2H), 7.92 (m, 2H); MS (EI⁺) 506.1 (M+1).

15

EXAMPLE 60: 2-{4-[2-(2-Biphenyl-4-yl-5-methyloxazol-4-yl)-ethyloxy]-2-propylphenoxy}-2-methyl-propionic acid

20



A. 4-[2-(4-Benzyloxy-3-propylphenoxy)ethyl]-5-methyl-2-phenyloxazole

A mixture of 4-benzyloxy-3-propylphenol (3.89 mmol), toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-biphenyl-4-yl-oxazol-4-yl) ethyl ester (4.67 mmol) (see Ex. 1,

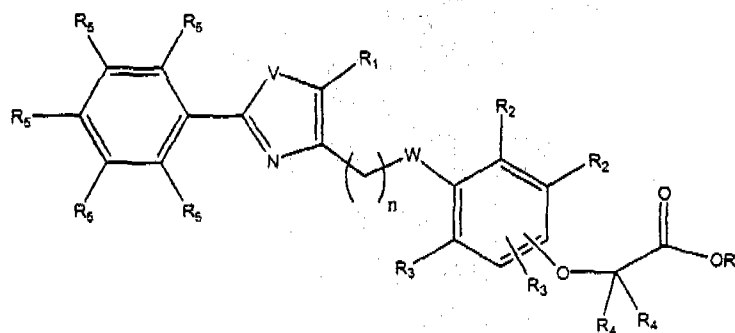
25

308
308

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound represented by the following structural formula:



and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein:

n is 2, 3, or 4;

V is O or S;

W is O, S, or SO₂;

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

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

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

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

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

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

2. The compound of Claim 1, wherein the compound is represented by the following structural formula:

309
309

and frozen until analysis for triglycerides, total cholesterol, compound levels, and serum lipoprotein profile by fast protein liquid chromatography (FPLC) coupled to an inline detection system. After sacrifice by cervical dislocation, the liver, heart and epididymal fat pads were excised and weighed.

- 5 The animals dosed with vehicle had average triglycerides values of 60-80 mg/dl, which were reduced by the positive control fenofibrate (33-58 mg/dl with a mean reduction of 37%). The animals dosed with vehicle had average total serum cholesterol values of 140-180 mg/dl, which were increased by fenofibrate (190-280 mg/dl, with a mean elevation of 41%). The percentage decrease in triglyceride
- 10 serum levels in mice receiving a compound of the invention over mice receiving vehicle are reported in Table 2. When subject to FPLC analysis, pooled sera from vehicle-treated hu apoA1 transgenic mice had a high density lipoprotein cholesterol (HDLc) peak area which ranged from 47 v-sec to 62 v-sec. Fenofibrate increased the amount of HDLc (68-96 v-sec with a mean percent increase of 48%). Test
- 15 compounds are reported in terms of percent increase in the area under the curve as indicated in Table 3.

Table 2: Percent decrease of triglyceride serum levels in mice receiving a compound of the invention over mice receiving vehicle.

Example	% Triglyceride Decrease
1	62.2
3	51.2
8	31.8
12	37.6
14	67.5
21	60.5
22	73.6
24	62.3
27	37.2
30	51.3
31	66.7

340
310

38	53.3
46	16.4
48	43.7
49	48.7
50	53.9
51	41.6
60	40.8
62	45.5

Table 3: Percent increase of HDLc serum levels in mice receiving a compound of the invention over mice receiving vehicle.

Example	% HDLc Increase
1	160
3	69
8	41
12	29
14	66
21	204
22	191
24	72
27	57
30	92
31	217
38	34
46	26
48	89
49	34
50	95

311
311

51	53
60	38
62	56

EXAMPLE 77: Evaluation of Glucose Levels in db/db Mice

Five week old male diabetic (db/db) mice [C57BlKs/j-m +/- Lepr(db), Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME] or lean littermates (DB/?) were housed 6 per cage (10"X20"X8" with aspen chip bedding) with food (Purina 5015) and water available at all times. After an acclimation period of 2 weeks, animals were individually identified by ear notches, weighed, and bled via the tail vein for determination of initial glucose levels. Blood was collected (100 µl) from unfasted animals by wrapping each mouse in a towel, cutting the tip of the tail with a scalpel, and milking blood from the tail into a heparinized capillary tube (Fisher) balanced on the edge of the bench. Sample was discharged into a heparinized microtainer with gel separator (VWR) and retained on ice. Plasma was obtained after centrifugation at 4°C and glucose measured immediately. Remaining plasma was frozen until the completion of the experiment, when glucose and triglycerides were assayed in all samples. Animals were grouped based on initial glucose levels and body weights. Beginning the following morning, mice were dosed daily by oral gavage for 7 days using a 20 gauge, 1½" curved disposable feeding needle. Treatments were test compounds (30 mg/kg), a positive control agent (30 mg/kg) or vehicle [1% carboxymethylcellulose.(w/v)/ 0.25% Tween80 (w/v); 0.3 ml/mouse]. On day 7, mice were weighed and bled (tail vein) 3 hours after dosing. Twenty-four hours after the 7th dose (i.e., day 8), animals were bled again (tail vein). Samples obtained from conscious animals on days 0, 7 and 8 were assayed for glucose. After the 24 hour bleed, animals were weighed and dosed for the final time. Three hours after dosing on day 8, animals were anesthetized by inhalation of isoflurane and blood obtained via cardiac puncture (0.5-0.7 ml). Whole blood was transferred to serum separator tubes, chilled on ice and permitted to clot. Serum was obtained after centrifugation at 4°C and frozen until analysis for compound levels. After sacrifice by cervical dislocation, the liver, heart and epididymal fat pads were excised and weighed.

312
312

The animals dosed with vehicle had average triglycerides values of 170-230 mg/dl, which were reduced by the positive PPAR α (70-120 mg/dl with a mean reduction of 50%). Male *db/db* mice were hyperglycemic (average glucose of 680-730 mg/dl on the 7th day of treatment), while lean animals had average glucose levels between 190-230 mg/dl. Treatment with the positive control agent reduced glucose significantly (350-550 mg/dl with a mean decrease towards normalization of 56%). Test compounds are reported in Table 4 in terms of glucose normalization (i.e., 100% normalization would be glucose levels in treated *db/db* mice which did not differ from lean values.

10 Glucose was measured colorimetrically using commercially purchased reagents (Sigma #315-500). According to the manufacturers, the procedures were modified from published work (McGowan, M. W., Artiss, J. D., Strandbergh, D. R. & Zak, B. *Clin Chem*, 20:470-5 (1974) and Keston, A. Specific colorimetric enzymatic analytical reagents for glucose. *Abstract of papers 129th Meeting ACS*, 15 31C (1956).); and depend on the release of a mole of hydrogen peroxide for each mole of analyte, coupled with a color reaction first described by Trinder (Trinder, P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. *Ann Clin Biochem*, 6:24 (1969)). The absorbance of the dye produced is linearly related to the analyte in the sample. The assays were further modified in our 20 laboratory for use in a 96 well format. Standards (Sigma #339-11, Sigma #16-11, and Sigma #CC0534 for glucose, triglycerides and total cholesterol, respectively), quality control plasma (Sigma # A2034), and samples (2 or 5 μ l/well) were measured in duplicate using 200 μ l of reagent. An additional aliquot of sample, pipetted to a third well and diluted in 200 μ l water, provided a blank for each 25 specimen. Plates were incubated at room temperature (18, 15, and 10 minutes for glucose, triglycerides and total cholesterol, respectively) on a plate shaker (DPC Micormix 5) and absorbance read at 500 nm (glucose and total cholesterol) or 540 nm (triglycerides) on a plate reader (Wallac Victor 1420). Sample absorbances were compared to a standard curve (100-800, 10-500, and 100-400 mg/dl for glucose, 30 triglycerides and total cholesterol, respectively). Values for the quality control sample were always within the expected range and the coefficient of variation for

313
313

samples was below 10%. All samples from an experiment were assayed at the same time to minimize inter-assay variability.

Serum lipoproteins were separated and cholesterol quantitated with an in-line detection system. Sample was applied to a Superose® 6 HR 10/30 size exclusion column (Amersham Pharmacia Biotech) and eluted with phosphate buffered saline-EDTA at 0.5 ml/min. Cholesterol reagent (Roche Diagnostics Chol/HP 704036) at 0.16 ml/min mixed with the column effluent through a T-connection and the mixture passed through a 15 m x 0.5 mm id knitted tubing reactor immersed in a 37 C water bath. The colored product produced in the presence of cholesterol was monitored in the flow stream at 505 nm and the analog voltage from the monitor was converted to a digital signal for collection and analysis. The change in voltage corresponding to change in cholesterol concentration was plotted vs time and the area under the curve corresponding to the elution of VLDL, LDL and HDL was calculated using Perkin Elmer Turbochrome software.

Table 4: Percent glucose normalisation values in db/db mice.

Example	Glucose Normalisation
1	90
3	93
8	19
12	44
14	134
21	95
22	102
24	55
27	20
30	69
31	89
38	59
46	29
48	31

314
314

49	39
50	42
51	31
60	68
62	36

EQUIVALENTS

While this invention has been particularly shown and described with
5 references to preferred embodiments thereof, it will be understood by those skilled in
the art that various changes in form and details may be made therein without
departing from the scope of the invention encompassed by the appended claims.

315
315

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

2020
Bogotá, D.C., 24/08/2010

Abogado
Luis Patiño Leyva
(Apoderado)

ASUNTO

Radicación **06 98015**

Trámite 002

Evento 001

Actuación 430

Oficio

Folios 009 **11288**

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☒

Cap. I

☐

Cap. II

☒

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

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción: Folios: 82 a 197

1.2. Reivindicaciones: Folios: 198 a 207
Folios: 240 a 250 Modificaciones PCT
Folios: 294 a 303 Memorial de 01/06/2009

1.3. Datos PCT:

Solicitud Internacional:	PCT/EP05/002950
Capítulo II	
Fecha Sol. Internacional:	19/03/2005
Publicación. Internacional:	WO05/097786
Fecha Pub. Internacional:	20/10/2005
Fecha Inicio Fase Nacional:	01/11/2006
Fecha Sol. Nacional:	28/09/2006

1.4. Prioridad: EP04007879.2 de 01/04/2004

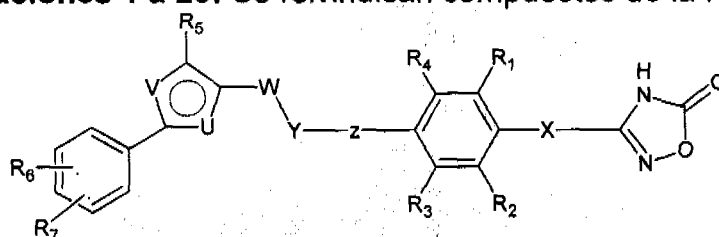
1.5. Respuesta del solicitante: Folios: 288 a 303 Memorial de 01/06/2009

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 23: Se reivindican compuestos de la fórmula (I):



Reivindicación 36: Se reivindica un procedimiento para preparar un producto farmacéutico que comprende uno más de los compuestos según una o más de las cláusulas 1 a 23, que comprende mezclar el compuesto activo con un vehículo farmacéutico aceptable y poner esta mezcla en una forma de administración adecuada.

Sustento Descriptivo

La invención se refiere a oxadiazolonas y a sus sales fisiológicamente aceptables y derivados fisiológicamente funcionales que muestran actividad agonista de PPAR-delta.

La invención tiene como objetivo proporcionar compuestos que permitan el uso terapéutico de la modulación del metabolismo de lípidos y/o hidratos de carbono, y por lo tanto sean adecuados para prevenir y/o tratar enfermedades tales como la diabetes de tipo 2 y la aterosclerosis y sus diversas secuelas.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K^{31/41} // A 61 P^{3/00} // ²⁵/00** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 01/04/2004, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9613264	"Oral Hypoglycemic agents"	09/05/1996
D2	WO0116120	"biaryl-oxa(thia)zole derivatives and their use as PPARs modulators"	08/03/2001

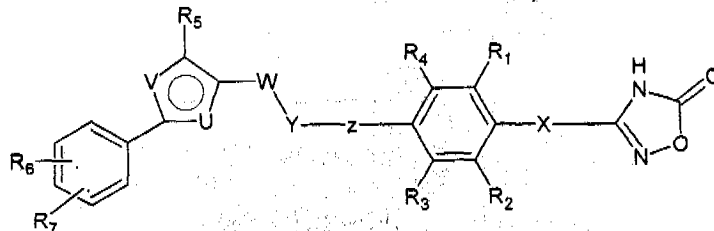
Anterioridad D1 en los folios 274 a 279, anterioridad D2 en los folios 304 a 314

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

4.1 Nivel Inventivo (artículo 18 D. 486)

El nivel inventivo del objeto reivindicado se evaluó mediante comparación técnica entre las características esenciales de los compuestos de fórmula (I) reivindicados y los compuestos revelados por el estado del arte en las publicaciones D1 y D2.

- Se reivindican compuestos derivados del núcleo de la fórmula (I) (ver pliego reivindicatorio de los folios 294 a 302):



Para los cuales:

X es CH₂ o un enlace

R₁, R₂, R₃, R₄ son independientemente H, F, Cl, Br, CF₃, alquilo C₁₋₄, alquilen(C₀₋₄)-O-alquilen(C₀₋₄), SCH₃, S(O)CH₃, S(O)₂CH₃, CN, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F

Z es un enlace o CH₂

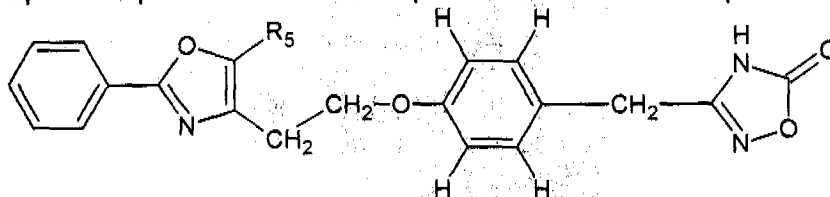
Y es O, S, S(O) o S(O)₂

W es CH₂ o CH₂CH₂

R₅ es alquilo C₁₋₈, alquilen (C₁₋₆)-O-alquilen(C₀₋₄)-H, alquilen(C₀₋₆)-fenilo

R₆, R₇ son independientemente H, F, Br, CF₃, OCF₃, alquilo C₁₋₆, alquilen(C₀₋₄)-O-alquilen(C₀₋₄)-H, SCF₃, SF₅, O-fenilo, fenilo, NO₂.

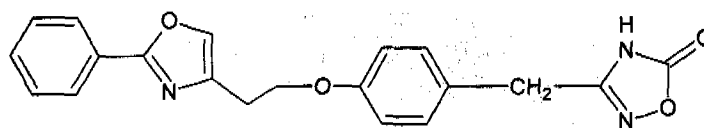
Al reemplazar las connotaciones particulares de cada uno de los radicales se obtienen especies químicas como las que a continuación se presentan:



- El estado del arte previo a la invención presenta los siguientes documentos:

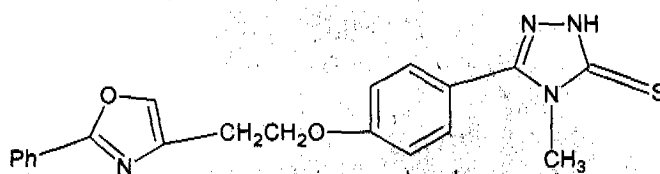
Anterioridad D1:

La publicación D1 revela en el ejemplo 14 (folio 277) un compuesto químico que presenta la siguiente estructura:



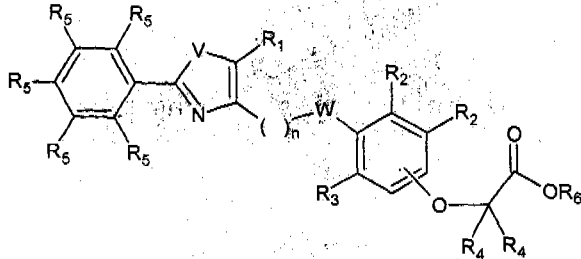
3-((4-(2-(2-fenil-4-oxazolil)eto)fenil)metil)1,2,4-oxadiazolin-5-ona

Y además presenta el ejemplo 9A (folio 279) de la siguiente estructura:



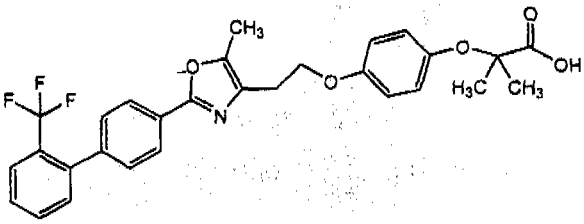
Anterioridad D2:

La publicación D2 revela una serie de compuestos que responden a la estructura:

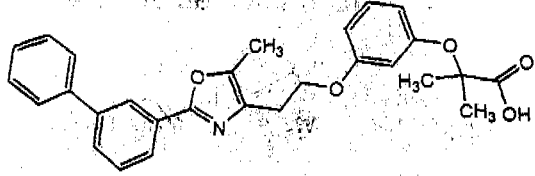


Dentro de los compuestos específicos divulgados por el antecedente D2 se encuentran las siguientes especies:

Ejemplo 12 (folio 305):



Ejemplo 22 (folio 306):



Ejemplo 59 (folio 307):

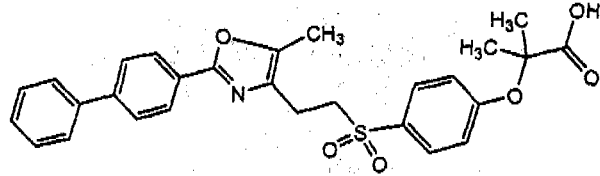
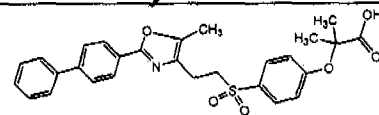


Tabla 1. Comparación técnica

Materia Reivindicada	D1 (WO9613264)	D2 (WO01/16120)
X es CH₂ o un enlace R₁, R₂, R₃, R₄ son independientemente H, F, Cl, Br, CF₃, alquilo C₁₋₄, alquilen(C₀₋₄)-O-alquilen(C₀₋₄), SCH₃, S(O)CH₃, S(O)₂CH₃, CN, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F Z es un enlace o CH₂ Y es O, S, S(O) o S(O)₂ W es CH₂ o CH₂CH₂ U y V es N y el otro es S u O R₅ es alquilo C₁₋₈, alquilen(C₁₋₈)-O-alquilen(C₀₋₄)-H, alquilen(C₀₋₆)-fenilo R₆, R₇ son independientemente H, F, Br, CF₃, OCF₃, alquilo C₁₋₈, alquilen(C₀₋₄)-O-alquilen(C₀₋₄)-H, SCF₃, SF₅, O-fenilo, fenilo, NO₂.		



Análisis de Diferencias técnicas:

Con respecto a las enseñanzas de **D1** las diferencias estriban en que no presentan sustituciones sobre el anillo de tiazol o de oxazol tal y como lo presenta la fórmula general (I) reivindicada con el radical R5.

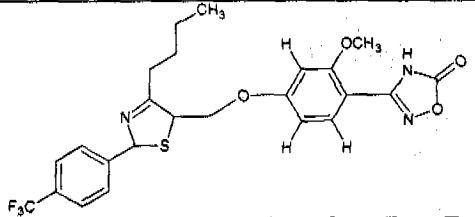
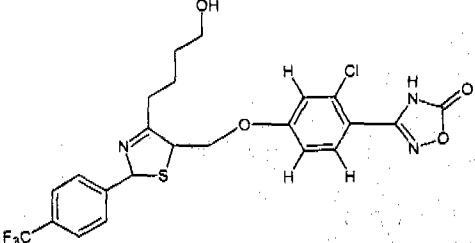
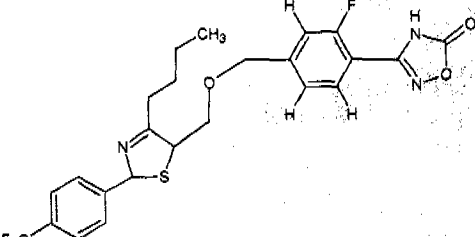
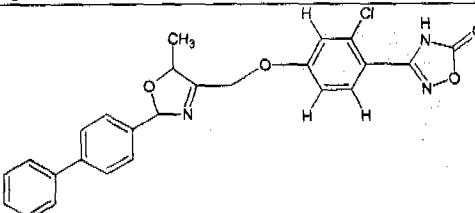
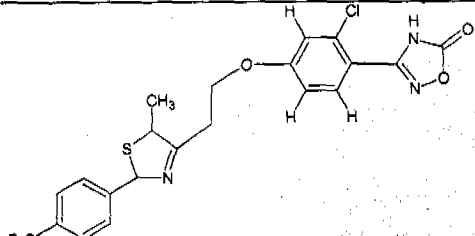
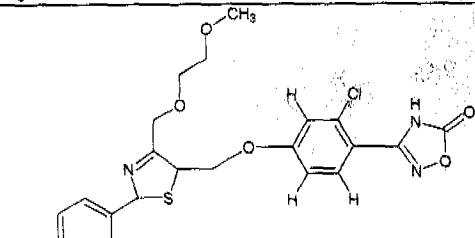
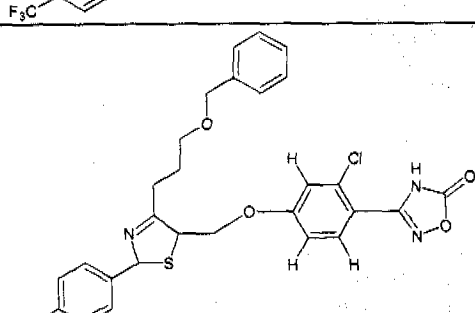
Con respecto a las enseñanzas de **D2** las diferencias estriban en que los compuestos allí divulgados no presenta un anillo de 5-oxo-[1,2,4]oxadiazol, sino radicales O-alquil-carboxilo.

Del problema técnico objetivo y del efecto inesperado:

De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud existía la necesidad de encontrar oxadiazolonas con actividad agonista del receptor PPAR-delta capaz de modular el metabolismo de lípidos e hidratos de carbono. Y de esta manera ha comprendido el problema técnico objetivo subyacente a la invención esta Superintendencia como quiera que se presentan los estudios sobre actividad biológica selectiva para los compuestos de los ejemplos 4, 5, 10, 13, 15, 18, 20, 28, 30, 32, 34 y 50 conforme a la tabla del folio 122 de la memoria descriptiva que a continuación se relaciona:

Ejemplo	Estructura	PPAR-alfa CE50 (μ M)	PPAR-delta CE50 (μ M)
4		1,66	0,056
5		1,33	0,068
10		0,77	0,011
13		0,36	0,010
15		0,15	0,003

320

18		>10	0,015
20		1,56	0,055
28		0,12	0,023
30		0,25	0,016
32		0,32	0,31
34		0,23	0,001
50		0,42	0,0007

El estado del arte cercano a la invención acredita la actividad de los compuestos como moduladores del receptor PPAR en el caso de la publicación D2 y como agentes hipoglicemiantes para el caso de la publicación D1.

Así las cosas, si bien el estado del arte no menciona la actividad selectiva de las estructuras como moduladores del receptor PPAR delta, si establece claramente el

grupo farmacoterapéutico al que pertenece la estructura farmacofórica.

Por ejemplo, en el caso del ejemplo 9A revelado por la publicación **D1** se establece que los elementos estructurales del grupo farmacofórico se pueden unir por medio de enlaces simples al anillo de oxadiazol-5-ona y al anillo de fenilo, tal y como lo reivindica el señor solicitante, por lo que esta Superintendencia concluye que ya se habían anticipado anillos de triazolin-3-tiona (análogos estructurales del anillo de oxadiazol-5-ona) unidos directamente al anillo de fenilo como en el caso de los ejemplos 13 a 50 de la tabla anterior.

De otra parte, si bien el antecedente sólo revela estructuras cuyo puente es Oxígeno y no de otras características como S, S(O) y S(O)₂ es bien sabido que tanto los compuestos divulgados por la publicación **D1** como los reivindicados conservan la actividad hipoglicemiante, razón por la cual el cambio en las características químicas y funcionales del puente no genera un efecto inesperado en términos de actividad.

Y como se indicó en la etapa de examen inmediatamente anterior, en términos de relación estructura actividad es bien sabido que un cambio de grupos o de átomos con forma o tamaño similares constituye una posibilidad de conseguir equivalencia bioisómera no isoelectrónica, motivo por el cual, el intercambio de O por un grupo S, S(O) o S(O)₂ no genera un resultado inesperado en cuanto a la actividad, máxime si se tiene en cuenta que la mayor parte de las características de la estructura anular carbocíclica y heterocíclica se conservan.

En consecuencia, al combinar las enseñanzas del antecedente **D1** con las enseñanzas de **D2** es posible anticipar en parte algunas de las modalidades reivindicadas por el solicitante y frente a otras constituye un antecedente claro para derivar fármacos hipoglicemiantes como los definidos en el pliego reivindicatorio.

Por las razones expuestas anteriormente esta dependencia encuentra que la materia reivindicada carece de altura inventiva y por consiguiente considera que existe incumplimiento de las disposiciones contempladas en el artículo 18 del ordenamiento jurídico andino.

5. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO9613264	1 a 24	Nivel Inventivo
D2	WO0116120	1 a 24	Nivel Inventivo

6. Respuesta a los argumentos del señor solicitante:

Mediante memorial de fecha 01/06/2009 el señor solicitante argumenta lo siguiente:

- "El documento D1 describe compuestos para los cuales el sustituyente "R5" sólo puede ser hidrógeno y permite un grupo alquilo entre el grupo fenilo y el grupo oxadiazolona (grupo X en el compuesto de la invención) y D1 describe una actividad hipoglicemiante de dichos compuestos. Sin embargo el documento citado no hace referencia alguna a actividades eventuales de los compuestos hacia PPARdelta, y en consecuencia, D1 no sugiere que los compuestos presentados sean útiles también para tratar enfermedades neurodegenerativas"

"Así entonces, el documento D1 únicamente permite hidrógeno como sustituyente R5 y por tanto D1 no da indicación alguna que lleve a modificar los compuestos divulgados mediante la inclusión de otros diferentes posibles significados para R5 con el objeto de encontrar compuestos que modulen la actividad de los receptores PPA, particularmente compuestos adecuados para activar el PPAR-delta y PPAR-alfa. De tal forma, el documento D1 no es relevante para la evaluación del nivel inventivo de los compuestos de la presente solicitud".

En consideración a los argumentos del señor solicitante procedió a efectuar una nueva búsqueda del estado del arte cercano a la invención, encontrando que en virtud de las enseñanzas de la publicación D2 es posible anticipar la presencia de grupos alquilo sobre la posición citada por el señor memorialista para el caso del anillo de oxazolidina o tiazolidina. Así mismo, la publicación señala que este grupo farmacofórico presenta actividad moduladora de los diferentes subtipos de receptor PPAR, dada la capacidad hipoglicemiente e hipolipemiente de los compuestos allí divulgados y corroborada mediante ensayos de actividad (ver folios 309 a 314).

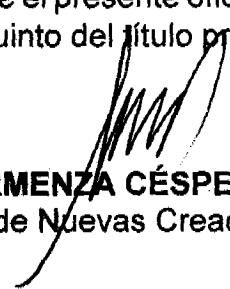
- *"Llamo la atención de ese Despacho sobre el hecho que el compuesto del ejemplo 9A de D1 no está dentro del alcance de dicha invención como bien se indica en la página 31, líneas 27 y 28 de D1, por lo tanto el compuesto del ejemplo 9A de D1 únicamente sería relevante para aspectos de novedad".*

Esta Superintendencia no comprende por qué para el señor solicitante el compuesto 9A no sería relevante para efectos de la búsqueda del arte cercano a la invención en virtud de lo señalado en la página 31 líneas 27 y 28. Al respecto es oportuno señalar que una cosa es que en dicha publicación se indique que para efectos de la materia reivindicada en la citada publicación el compuesto no se encuentra dentro del alcance de la invención reivindicada para el caso de la solicitud de patente WO9613264 y otra es que no se encuentre divulgado en ella.

Para efectos de la búsqueda que realiza esta Superintendencia en el caso que nos atañe es evidente que toda divulgación escrita publicada con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada por el señor solicitante y que anticipe los elementos característicos de la invención podrá ser catalogada como arte previo y así lo señala el componente normativo de la Decisión 486 en cuanto a lo que se considera como estado del arte, por lo que aún cuando en dicha publicación se establezca que para efectos de la solicitud WO9613264, el compuesto 9A no se encuentra dentro del contenido y alcance de la misma ello no quiere decir que no se pueda considerar divulgado dentro la publicación y en razón a ello se considerado arte previo cercano a la invención para efectos de la solicitud objeto del presente estudio.

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 sesenta 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

03 SET. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 2984

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202044