

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
DILIA RORÍQUEZ D'ALEMAN
Apoderado

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-028506- -00005-0000

Fecha: 2011-05-05 09:45:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

ASUNTO	Radicación	07-028506
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	07549
	Folios	14

Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☐ Cap.I ☐ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional PCT/US2005/033137
Fecha de Presentación Internal. 14 de septiembre de 2005

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

Descripción:	Folios: 06 a 112 como se radicó inicialmente
Reivindicaciones:	Folios 113 a 121 como se radicó inicialmente
	Folios 166 a 175 modificadas
Prioridad:	Folios: 01
	15 de septiembre de 2004, US, 60/609,942
Respuesta del solicitante:	Folios 161 a 166

2. Análisis de la Prioridad

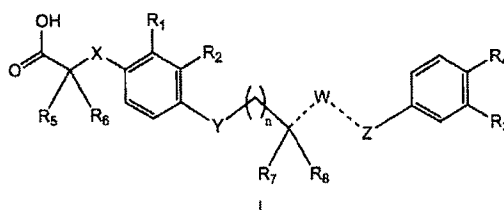
La fecha de prioridad del 15 de septiembre de 2004 y su correspondiente documento, corresponden con la materia solicitada de protección.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: ácidos 4-((fenoxialquil)tio)-fenoxiacéticos y análogos de los mismos

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de obtener compuestos fenoxiacéticos como moduladores de PPAR para el tratamiento de la progresión de la dislipidemia, diabetes o aterosclerosis.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio, el solicitante proporciona compuestos según fórmula general I.



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 211/58, 471/10, 211/64, 211/52, 471/20, 211/14, A61K 31/435, 31/495

4. De la solicitud de Patente

- 1- El solicitante en el Folio 167 en cuanto a la reivindicación 1, se refiere a las sustituciones que presentan alquilo y alcoxi. Se sugiere restringir a una forma generalizada, a las que se encuentran sustentadas en la descripción, de forma específica.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la

Fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad: Septiembre 15 de 2004

y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 97/28115	Antidiabetic agents	07/08/1997
D2	WO 02/062774	Thiazole derivatives for treating PPAR related disorders	18/08/2002
D3	WO 02/100813	Moduladores de los receptores activados de proliferador de peroxisoma	19/12/2002

D1 (Ver Folio 150) enseña compuestos acetilfenoles útiles como antidiabéticos.

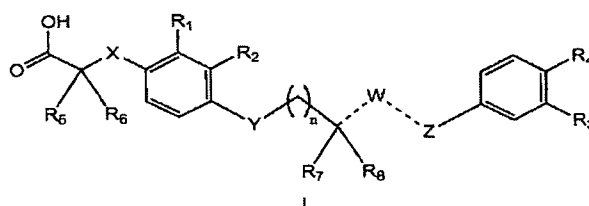
D2 (Ver Folio 154) enseña compuestos derivados de tiazol útiles para el tratamiento de la enfermedades relacionadas con PPAR.

D3 enseña compuestos moduladores de peroxisoma.

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

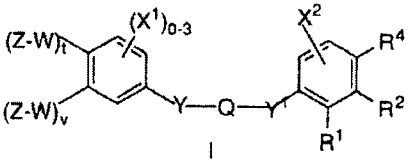
La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula (I):



Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Solicitud presentada	D1
Ácido (COOH)	Ácido puesto Z es seleccionado de CO ₂ R ³ y R ³ puede ser hidrógeno.
Carbono sustituido con R ₅ y R ₆	Carbono sustituido con R ₆ y R ₇
R ⁵ R ⁶ es alquilo de C ₁₋₈ sustituido, siempre que R ⁵ y R ⁶ no sean ambos H	R ⁶ y R ⁷ es C ₁ -C ₆ alquilo
X es un enlace covalente, S u O.	R ⁸ es CR ⁶ R ⁷ , O y S(O) _p , p puede ser cero
R ¹ y R ² son H, alquilo C ₁₋₃ , alcoxi de C ₁₋₃ , halo y NR _a R _b	X ¹ son seleccionados de H, alquilo C ₁₋₁₅ , halo, OR ³
Y es S u O	Y es S(O) _p , O
n es 1 o 2	Q es una cadena saturada o insaturada que contiene entre 2-4 átomos de carbono
W es =CH-, -CH=, -CH ₂ -, entre otros	Ausentes
Carbono sustituido con R ⁷ es halo, fenilo, fenoxi, (fenil)alcoxi de C ₁₋₅ , entre otros y R ⁸ es H, cuando W representa -CH=, -CH ₂ -, entre otros, R ⁸ puede estar ausente.	Y ¹ es O y C
Z es O, CH, CH ₂	
	X ² es H
R ³ y R ⁴ son hidrógeno, hidroxilo, acetilo, alquilo C ₁₋₅ , entre otros	R ¹ y R ² pueden ser hidrógeno
R ³ y R ⁴ es halógeno, ciano	R ⁴ puede ser R ² : hidrógeno, hidroxilo, acetilo, alquilo C ₁₋₅
	Ausentes

El Estado de la Técnica estructuralmente más cercano es **D1**, que da a conocer compuestos antidiabéticos de fórmula I (Ver resumen).



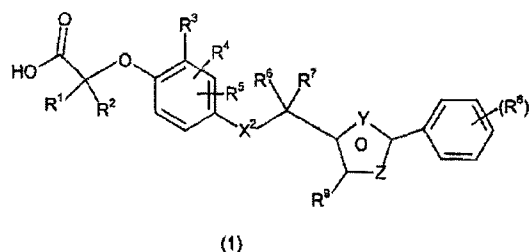
Los compuestos de **D1** presentan valores de IC₅₀ para uno, dos o todos los receptores PPAR (PPAR_γ, PPAR_δ o PPAR_α) igual o menor a 10nM en el ensayo de unión y un EC₅₀ igual o menor a 10nM en el ensayo de transactivación. (Ver página 146)

Los compuestos objeto de esta solicitud se diferencian de los compuestos de **D1**, en las sustituciones R^1 y R^2 cuando es NR_aR_b , la presencia de los sustituyentes R^7 y R^8 y el significado de algunos de los sustituyentes de R^3 y R^4 , tal como halógeno entre otros.

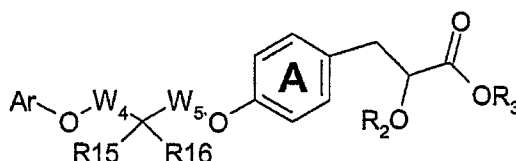
El hecho de incluir estas diferentes sustituciones en los compuestos que se daban a conocer en **D1**, causa que los compuestos sean útiles como moduladores de PPAR, y para el tratamiento de la progresión de la dislipidemia, diabetes o aterosclerosis.

El Problema Técnico Objetivo era obtener compuestos útiles como moduladores de PPAR, y que sirven para el tratamiento de la progresión de la dislipidemia, diabetes o aterosclerosis.

D2 describe una manera de solucionar el problema técnico, mediante compuestos derivados de tiazol empleados para el tratamiento de los desórdenes relacionados con las enfermedades asociadas con PPAR (Ver resumen) y de fórmula (1), y donde enseña los sustituyentes R^6 y R^7 sobre la cadena alquílica, los cuales pueden ser diferentes de hidrógeno, y R^8 puede significar halógeno entre otros.



D3 también describe una manera de solucionar el problema técnico, mediante compuestos modulares de peroxisoma, los cuales están relacionados con las enfermedades asociadas con PPAR (Ver resumen), y donde enseña los compuestos de la reivindicación 35, con la presente fórmula y donde los sustituyentes R^{15} y R^{16} sobre la cadena alquílica, y los cuales pueden ser alquilo. (Ver páginas 424 a 425)



La reivindicación es obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de obtener compuestos útiles como moduladores de PPAR, y que sirven para el tratamiento de la progresión de la dislipidemia, diabetes o aterosclerosis, emplearía sustituciones sobre la cadena alquílica diferentes a hidrógeno y otros que se revelan en **D2** o **D3**, dentro de las compuestos que se enseñan en **D1**, logrando de esta forma los compuestos objeto de esta solicitud. Por tanto, la reivindicación 1 no tiene Nivel Inventivo. Las reivindicaciones dependientes 2 –19, no mencionan alguna característica que haga inventivos a los compuestos de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

7. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 97/28115	1-49	Nivel Inventivo
D2	WO 02/062774	1-49	Nivel Inventivo
D3	WO 02/100813	1-49	Nivel Inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

- 8.1. El solicitante en el Folio 161, se refiere a las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, siendo aceptado por esta Oficina para su correspondiente estudio de patentabilidad.
- 8.2. El solicitante en el Folio 162 se refiere a la claridad de la solicitud, la cual se encuentra superada por parte de esta Oficina.
- 8.3. El solicitante en el Folio 162, argumenta sobre nivel inventivo y menciona: "**D1** WO97/28115) no enseña ni sugiere que el grupo R^7 sea un grupo fenilo, un halógeno o cualquiera de los sustituyentes reportados en la reivindicación 1 para este radical"

Como menciona el solicitante, el sustituyente R^7 en la solicitud es diferente de hidrógeno y no se encuentra enseñado en **D1**. Sin embargo el sustituyente R^7 diferente de hidrógeno, sí se encuentra sugerido en las estructuras químicas de **D2** y **D3**, las cuales también poseen actividad PPAR como los compuestos de la solicitud.

- 8.4. El solicitante en el Folio 162 afirma: "el señor examinador podrá corroborar que la anterioridad **D1** no hace alusión sobre el hecho que los compuestos allí reportados sean verdaderos agonistas de PPAR. En efecto, **D1** simplemente sugiere que los compuestos pueden tener propiedades deseables, por ejemplo en la página 146" (El solicitante adjunta el texto original en inglés) y continúa en el Folio 163: "Es así como **D1** establece que los compuestos tendrán preferiblemente valores de IC₅₀ en uno, dos o todos los tres sitios de los receptores PPAR (PPAR γ ; PPAR δ , PPAR α de igual o menos que 10 μ M en el ensayo de transactivación. Así las cosas, las enseñanzas de **D1** no motivarían a la persona medianamente versada en la materia para realizar modificaciones sobre el sustituyente equivalente a R^7 de los compuestos de la solicitud en estudio a fin de encontrar novedosos compuestos como los reportados en la presente solicitud"

Los compuestos de **D1** presentan valores de IC₅₀ de preferencia, para uno, dos o todos los receptores PPAR (PPAR γ , PPAR δ o PPAR α) igual o menor a 10nM en el ensayo de unión y un EC₅₀ igual o menor a 10nM en el ensayo de transactivación (Ver página 146), mientras que los valores para los compuestos de la solicitud presentan valores mayores a estos valores (Ver Folio 112) que no evidencian la superioridad en actividad biológica sobre los receptores PPAR, frente a los de **D1**.

Aunque el sustituyente R^7 no estuviera divulgado tanto **D2** como **D3**, sí lo sugieren, por lo tanto con la combinación de estos documentos y **D1**, se obtienen las estructuras objeto de estudio.

- 8.5. El solicitante se refiere al documento **D2** en el Folio 163: "**D2** no enseña o sugiere compuestos sin la presencia de un grupo enlazante de tiazol u oxazol, como así lo notó el señor examinador. Adicionalmente, **D2** no hace ninguna sugerencia en relación con que la actividad biológica pudiera ser mantenida en la ausencia del grupo thiadiazol u oxazol dentro de los compuestos allí reportados.

Efectivamente como lo afirma el solicitante, **D2** no enseña o sugiere compuestos sin la presencia de un grupo enlazante de tiazol u oxazol, sin embargo los compuestos de **D1**, considerados como los más cercanos no tienen el anillo de oxazol o de tiazol, donde en dicha ausencia se mantiene la actividad biológica sobre los receptores PPAR. **D2** enseña valores de actividad sobre los receptores PPAR en nM (Ver página 52), con valores inferiores comparados con los de la solicitud, lo cual implica que el anillo puede estar ausente o presente, igual la actividad biológica PPAR se mantiene.

- 8.6. El solicitante en el Folio 163, enuncia: "es importante hacer énfasis sobre el hecho de que no existe enseñanza o sugerencia en alguno de los documentos **D1** o **D2** para incorporar la cadena hidrocarbonada de **D2** (WO 02/062774) en **D1** (WO02/062774)"

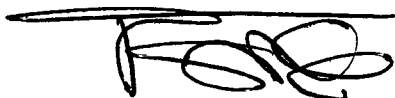
La cadena hidrocarbonada ya se encontraba divulgada en **D1**, mediante enlaces $\text{CH}_2\text{-CH}_2$. La diferencia sólo existe en los sustituyentes R^7 y R^8 , los cuales ya se encuentran sugeridos en **D2** y **D3**. Por lo tanto, el experto en la materia, emplearía la combinación de dichos documentos con **D1** para tener dichos sustituyentes en la estructura.

- 8.7. El solicitante concluye en el Folio 163: "la presente solicitud de patente cumple cabalmente con los requisitos de patentabilidad, especialmente con el requerimiento de altura inventiva, pues los compuestos cubiertos por el nuevo jugo de reivindicaciones no habrían podido ser anticipados de manera evidente por las anterioridades citadas por el señor examinador"

Los compuestos de la solicitud presentada, no evidencian altura inventiva puesto que las estructuras y sus diferentes sustituyentes, se logran con la combinación de **D1** con **D2** o de **D1** con **D3**, careciendo por lo tanto de nivel inventivo.

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.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

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

06 MAYO 2011

CONCEPTO TÉCNICO No. 0796	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
----------------------------------	--

PCTWORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International BureauD1
176

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07C 63/06, 65/30, 65/32, 65/38, 65/40, 65/42, 69/12, 69/14, 69/612, 233/65, 251/10, 251/24, 257/06, C07D 257/06	A1	(11) International Publication Number: WO 97/28115 (43) International Publication Date: 7 August 1997 (07.08.97)									
(21) International Application Number: PCT/US97/01689 (22) International Filing Date: 31 January 1997 (31.01.97) (30) Priority Data: <table border="0" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 33%;">60/011,093</td><td style="width: 33%;">2 February 1996 (02.02.96)</td><td style="width: 33%;">US</td></tr><tr><td>9604231.2</td><td>28 February 1996 (28.02.96)</td><td>GB</td></tr><tr><td>60/034,435</td><td>23 December 1996 (23.12.96)</td><td>US</td></tr></table> (71) Applicant (for all designated States except US): MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): ADAMS, Alan, D. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US). DOEBBER, Thomas, W. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US). BERGER, Joel, P. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US). BERGER, Gregory, D. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US). JONES, Anthony, B. [GB/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US). VON LANGEN, Derek [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US). LEIBOWITZ, Mark, D. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US).		60/011,093	2 February 1996 (02.02.96)	US	9604231.2	28 February 1996 (28.02.96)	GB	60/034,435	23 December 1996 (23.12.96)	US	(US). MOLLER, David, E. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US). OLSON, John, T. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US). PATCHETT, Arthur, A. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US). SAHOO, Soumya, P. [IN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US). TOLMAN, Richard, L. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US). TROUPENCE, Richard, B. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US). WALSH, Thomas, F. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US). (74) Common Representative: MERCK & CO., INC.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US). (81) Designated States: AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, ARIPO patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
60/011,093	2 February 1996 (02.02.96)	US									
9604231.2	28 February 1996 (28.02.96)	GB									
60/034,435	23 December 1996 (23.12.96)	US									
(54) Title: ANTIDIABETIC AGENTS (57) Abstract The instant invention is concerned with acetylphenols which are useful as antiobesity and antidiabetic compounds. Compositions and methods for the use of the compounds in the treatment of diabetes and obesity and for lowering or modulating triglyceride levels and cholesterol levels or raising high density lipoprotein levels or for increasing gut motility or for treating atherosclerosis are also disclosed.											

- 146 -

Pyridoxal HCl	1.00
Riboflavin	0.10
Thiamine HCl	1.00
Vitamin B ₁₂	1.40
Ribonucleosides	mg/L
Adenosine	10.00
Cytidine	10.00
Guanosine	10.00
Uridine	10.00
Deoxyribonucleosides	mg/L
2' Deoxyadenosine	10.00
2' Deoxycytidine HCl	11.00
2' Deoxyguanosine	10.00
Thymidine	10.00

The instant compounds, which are useful for treating the above discussed disease states, will preferably have IC₅₀ values at one, two or all of the PPAR (PPAR γ , PPAR δ or PPAR α) receptor cites of equal to or less than 10 μ M binding assay, and an EC₅₀ equal to or less than 10 μ M in the transactivation assay. Preferably, an IC₅₀ of 100 nM in the binding assay, and an EC₅₀ equal to or less than 100 nM in the transactivation assay. More preferably, the instant compounds have an IC₅₀ equal to or less than 50 nM in the binding assay, and an EC₅₀ equal to or less than 50 nM in the transactivation assay. Most preferably, the instant compounds have an IC₅₀ equal to or less than 10 nM in the binding assay, and an EC₅₀ equal to or less than 10 nM in the transactivation assay..

PPAR Receptor Binding Assay

A. Preparation of Human PPAR γ 2 and δ

- 150 -

hPPAR γ 2 hPPAR α or hPPAR δ expression vector, 0.15 mg of reporter vector pPPRE-luc and 0.001 mg of pCMV-lacZ as an internal control of transfection efficiency. Compounds demonstrating significant agonist activity in the above primary screen were further characterized by incubation with transfected cells for 48h across a range of concentrations. Luciferase activity was determined as described above.

In a similar manner, hPPAR γ 1 cDNA can be used in place of hPPAR γ 2 cDNA in the methods described in Example 5 to make the wild type receptor construct, pSG5-hPPAR γ 1.

III. In Vivo Studies

Methods

db/db Mice are obese, highly insulin resistant animals. The db locus has been shown to code for the leptin receptor. These animals are substantially hypertriglyceridemic and hyperglycemic.

Male db/db mice (10-11 week old C57Bl/KfJ, Jackson Labs, Bar Harbor, ME) were housed 5/cage and allowed *ad lib.* access to ground Purina rodent chow and water. The animals, and their food, were weighed every 2 days and were dosed daily by gavage with vehicle (0.5% carboxymethylcellulose) $\pm$ test compound at the indicated dose. Drug suspensions were prepared daily. Plasma glucose, Cholesterol and triglyceride concentrations were determined from blood obtained by tail bleeds at 3-5 day intervals during the study period. Glucose, cholesterol and triglyceride, determinations were performed on a Boehringer Mannheim Hitachi 911 automatic analyzer (Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) using heparinized plasma diluted 1:5, or 1:6 (v/v) with normal saline. Lean animals were age-matched heterozygous mice maintained in the same manner. The instant compounds were found to lower triglyceride and glucose levels at a dose of about 100mg/kg, preferably a dose of about 10-50 mg/kg, when administered by oral gavage daily for a period of at least 5 days.

Lipoprotein analysis was performed on either serum, or EDTA treated plasma obtained by heart puncture from anesthetized animals at the end of the study. Apolipoprotein concentrations were

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 August 2002 (15.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/062774 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 277/26,
A61K 31/10, A61P 3/10, 3/04, 3/06, C07D 277/24

(74) Agents: LEVY, David, J. et al.; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Dept., Five Moore Drive, PO Box 133984, Research Triangle Park, NC 27709 (US).

(21) International Application Number: PCT/US01/49230

(22) International Filing Date:
19 December 2001 (19.12.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0031107.6 20 December 2000 (20.12.2000) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): **GLAXO GROUP LIMITED** [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **CADILLA, Rodolfo** [ES/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). **GOS-MINI, Romain, Luc, Marie** [FR/FR]; GlaxoSmithKline, Centre de Recherches, 25 Avenue du Quebec, F-91951 Cedex Les Ulis (FR). **LAMBERT, Millard, Hurst, III** [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). **SIERRA, Michael, Lawrence** [FR/FR]; GlaxoSmithKline, 25, avenue du Quebec, F-91951 Cedex Les Ulis (FR).

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

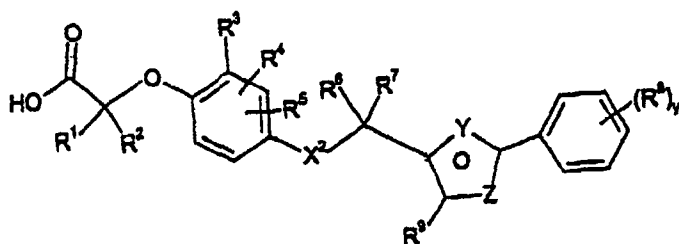
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,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

Published:

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

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

(54) Title: THIAZOLE DERIVATIVES FOR TREATING PPAR RELATED DISORDERS



(1)

(57) Abstract: The present invention provides compounds of formula (I). These compounds are used for the treatment of PPAR related diseases.

alkaline phosphatase and β -galactosidase activity. Alkaline phosphatase activity was corrected for transfection efficiency using the beta-galactosidase activity as an internal standard (see, for example, Kliewer, S. A., et. al. Cell 83, 813-819 (1995)). Rosiglitazone (BRL 49653) was used as a positive control in the hPPAR gamma assay. The positive control in the hPPAR alpha assays was 2-methyl-2-[4-[[4-methyl-2-[4-trifluoromethylphenyl]-thiazol-5-yl-carbonyl]amino]methyl]-phenoxy]propionic acid. The positive control for PPAR delta assays was 2-{2-methyl-4-[[4-methyl-2-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl]methyl)sulfanyl]phenoxy}acetic acid.

All of the above acid Examples showed at least 50% activation of hPPAR δ relative to the positive control at concentrations of 10^{-7} M or less.

Activities in three hPPAR subtypes are reported in the table below for the most preferred compounds and are expressed in nanomolar.

Example	EC50 hPPAR α	EC50 hPPAR δ	EC50 hPPAR γ
1	43	2.5	57
9	16	3	7000
11	10	0.7	300
31	5	1.7	660
29	9	1.5	240

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 December 2002 (19.12.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/100813 A2

(51) International Patent Classification⁷: **C07C 59/68**,
59/90, 59/72, 239/12, C07D 311/30, 307/91, C07C
219/10, C07D 213/30, 215/14, 295/08, C07C 217/94,
A61K 31/192, 31/195, A61P 9/00, 3/04, 3/06, 3/00

(21) International Application Number: PCT/US02/16950

(22) International Filing Date: 30 May 2002 (30.05.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/297,144 7 June 2001 (07.06.2001) US

(71) Applicants (for all designated States except US): **ELI LILLY AND COMPANY** [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US). **LIGAND PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 10275 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BROOKS, Dawn, Alisa** [US/US]; 6916 Elise Court, Indianapolis, IN 46220 (US). **WARSHAWSKY, Alan, M.** [US/US]; 13828 Springmill Ponds Circle, Carmel, IN 46032 (US). **MONTROSE-RAFEZADEH, Chahrzad** [US/US]; 12460 Silver Bay Circle, Indianapolis, IN 46236 (US). **REIFEL-MILLER, Anne** [US/US]; 3338 West 46th Street, Indianapolis, IN 46228 (US). **PRIETO, Lourdes** [ES/ES]; c/Leopoldo Alas Clarin, N2-1D, E-28035 Madrid (ES). **ROJO, Isabel** [ES/ES]; Paseo de las Acacias, 22-6H, E-Madrid (ES). **MARTIN, Jose, Alfredo** [ES/ES]; c/Juan Duque, 9-5-B, E-28005 Madrid (ES). **GONZALES GARCIA, Maria, Rosario** [ES/ES]; Pensamiento, 5-1C, E-28020 Madrid (ES). **TORRADO, Alicia** [ES/ES];

c/Santiago de Compostela, 26-9°F, E-28034 Madrid (ES). **FERRITTO CRESPO, Rafael** [ES/ES]; c/Artajona, 21-2A, E-28039 Madrid (ES). **LAMAS-PETEIRA, Carlos** [ES/ES]; c/General Yague, 10-8°E, E-28020 Madrid (ES). **MARTIN-ORTEGA FINGER, Maria** [ES/ES]; c/Frigiliana, 2-B, 6°C, E-28045 Madrid (ES). **ARDECKY, Robert, J.** [US/US]; 3461 Calle Margarita, Encinitas, CA 92024 (US).

(74) Agents: **BROOK, David, E.** et al.; Hamilton, Brook, Smith & Reynolds, P.C., 530 Virginia Road, P.O. Box 9133, Concord, MA 01742-9133 (US).

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

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

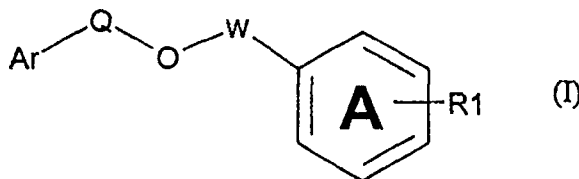
Published:

-- without international search report and to be republished upon receipt of that report

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: MODULATORS OF PEROXISOME PROLIFERATOR ACTIVATED RECEPTORS

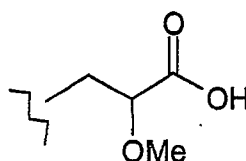
WO 02/100813 A2



(57) Abstract: Disclosed is a compound represented by Structural Formula (I): Ar is a substituted or unsubstituted aromatic group. Q is a covalent bond, -CH₂- or -CH₂CH₂-; W is a substituted or unsubstituted alkylene or a substituted or unsubstituted heteroalkylene linking group from two to ten atoms in length, preferably from two to seven atoms in length. Phenyl Ring A is optionally substituted with up to four substituents in addition to R₁ and W. R₁ is (CH₂)_n-CH(OR₂)-(CH₂)_mE, -(CH)=C(OR₂)-(CH₂)_mE, -(CH₂)_n-CH(Y)-(CH₂)_mE or (CH)=C(Y)-(CH₂)_mE; wherein E is COOR₃, C₁-C₃ alkyl nitrile, carboxamide, sulfonamide, acylsulfonamide or tetrazole and wherein sulfonamide, acylsulfonamide and tetrazole are optionally substituted with one or more substituents independently selected from: C₁-C₆ alkyl, haloalkyl and aryl-C₀-4-alkyl; R₂ is H, an aliphatic group, a substituted aliphatic group, haloalkyl, an aromatic group, a substituted aromatic group, -COR₄, -COOR₄, -CONR₅R₆, -C(S)R₄, -C(S)OR₄ or C(S)NR₅R₆. R₃ is H, an aliphatic group, a substituted aliphatic group, an aromatic group or a substituted aromatic group. Y is O-, CH₂-, -CH₂CH₂- or CH=CH- and is bonded to a carbon atom in Phenyl Ring A that is ortho to R₁. R₄-R₆ are independently H, an aliphatic group, a substituted aliphatic group, an aromatic group or a substituted aromatic group. n and m are independently 0, 1 or 2.

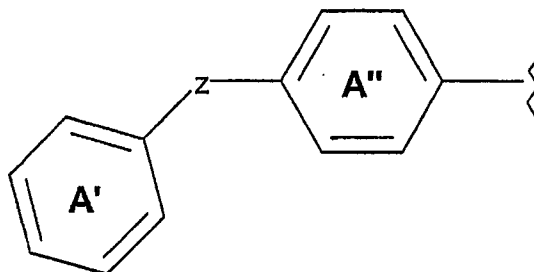
group or an aromatic group, R_{30} is a C1-C6 alkyl group or a halogenated C1-C6 alkyl group, R_{31} is -H, a C1-C6 alkyl group or a halogenated C1-C6 alkyl group, and a and b are independently 0, 1 or 2.

- 5 32. The compound of Claim 31 wherein R_1 is represented by the following structural formula:



33. The compound of Claim 27 wherein: 1) p is one and R_{11} and R_{12} , taken together, are ethylene or propylene; 2) p is zero and R_{11} and R_{12} , taken together, are propylene or butylene; or 3) p is zero, one or two and R_{11} and R_{12} are independently methyl, ethyl or propyl.

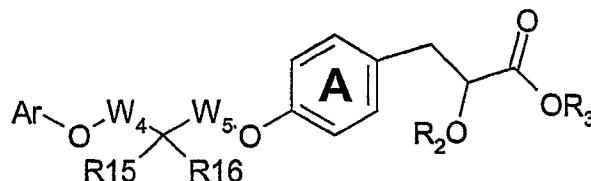
34. The compound of Claim 33 wherein Ar is represented by the following structural formula:



15

Phenyl Rings A, A' and A'' are unsubstituted and Z is -O-, -C(O)- or a bond.

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



20

wherein:

W_4 and W_5 are independently methylene or ethylene;

R_2 is a C1-C6 alkyl group, phenyl, benzyl or benzoyl;

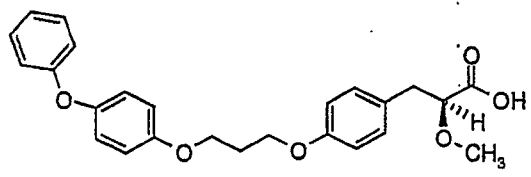
R_3 is -H or a C1-C3 alkyl group.

5 R_{15} is H and R_{16} is a C1-C6 alkyl group, or R_{15} and R_{16} , taken together, are =O or =CH₂.

36. The compound of Claim 35 wherein R_{15} is H and R_{16} is methyl, ethyl or propyl, or R_{15} and R_{16} , taken together, are =O or =CH₂.

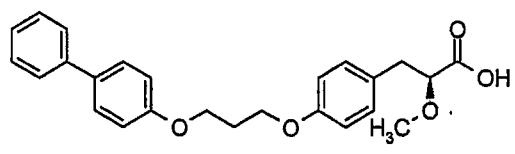
10

37. A compound selected from the group consisting of (S)-2-Methoxy-3-{4-[3-(4-phenoxy-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-propionic acid, represented by the following structural formula:



15

(S)-3-{4-[3-(Biphenyl-4-yloxy)-propoxy]-phenyl}-2-methoxy-propionic acid, represented by the following structural formula:



20

(S)-3-{4-[3-(Biphenyl-4-yloxy)-prop-1-ynyl]-phenyl}-2-methoxy-propionic acid, represented by the following structural formula: