

Señores

Superintendencia de Industria y Comercio

División de Nuevas Creaciones

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-002222- -00012-0000

Fecha: 2011-02-10 16:04:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 16

Ref: Expediente No. 06-002.222

**Solicitud de registro de patente de invención
denominada "NUEVAS BENZAMIDAS COMO
MODULADORES PPAR γ "**

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

Yo **DARIO CARDENAS 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 al Oficio No. **12819**, mediante el cual se presenta el Concepto Técnico No. **03023** (conforme al artículo 45 de la decisión 486), que fue notificado por fijación en lista el 01 de Octubre de 2.010.

1. En cuanto a la claridad de la descripción de la solicitud (Art. 28 D486).

Atentamente, me permito manifestar a ese despacho que siguiendo la recomendación hecha en el numeral 4 del citado oficio No. **12819**, en donde se sugiere al solicitante realizar la correspondiente modificación a la tabla de los resultados de los ensayos del capítulo descriptivo, para colocar los nombres de los receptores donde actúan los compuestos.

Sobre este particular, por favor note que los folios 228 y 229, en donde se presenta la tabla de resultados, se han modificado para incluir los nombres de los receptores. Además, es deseo del solicitante enmendar un error involuntario cometido en la identificación de cada una de las columnas de dicha tabla de resultados. Por lo tanto, los enunciados para cada una de las columnas de la tabla son los siguientes:

- columna 2: "Afinidad del receptor gamma activado del proliferador de peroxisoma".
- columna 3: "Actividad funcional del receptor gamma activado del proliferador de peroxisoma".
- columna 4: "Afinidad del receptor delta activado del proliferador de peroxisoma".
- columna 5: "Afinidad del receptor alfa activado del proliferador de peroxisoma"

En vista de lo anterior, al incluir los nombres de los receptores se han hecho mucho más claras y evidentes las ventajas de los compuestos ahora reivindicados, teniendo en cuenta que dicha enmienda simplemente corresponde a la corrección de un error material y de ninguna manera amplía el alcance original de la invención.

2. En cuanto a las objeciones a la claridad del capítulo reivindicatorio.

Teniendo en cuenta las objeciones presentadas en el numeral 4, acápite Reivindicaciones (artículo 30 D486), en donde se objetan la claridad de la reivindicación 1 bajo estudio, y la patentabilidad de las reivindicaciones 1 a 14, al afirmar que:

"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."

En vista de lo anterior, **es deseo del solicitante** modificar el capítulo reivindicatorio que se encuentra actualmente bajo estudio, atendiendo las recomendaciones presentadas por ese Despacho, y 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 para realzar las características inventivas de las benzamidas reivindicadas.

Por lo tanto, se han modificado las listas de los diferentes sustituyentes mencionados en la reivindicación independiente 1, es decir, de los 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, de la siguiente manera:

-A es el grupo -OR1;

-W- es el birradical -NH-CH(E)-, y

-Z se selecciona de -Q-I"-J-T y -(CH₂)_s-X-P-I"-J-T. Además, que se han eliminado otros sustituyentes de los subgrupos mencionados en cada uno de estos tres grupos principales.

El sustento adecuado para el 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.

El solicitante respetuosamente se permite 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 capítulo reivindicatorio modificado presentado.

3. **En cuanto a las Objeciones a la Altura Inventiva de la solicitud (Art. 18 D486).**

En este punto, el señor Examinador afirma lo siguiente:

"La reivindicación es obvia, porque el experto en la materia enfrentado al problema de obtener compuestos que sean moduladores de PPAR γ y PPAR γ /PPAR δ , útiles para el tratamiento de la diabetes mellitus, no insulino dependiente, obesidad, hipocolesterolemia entre otros (ver Folio 192), incluiría "sustituciones de una cadena oxialquilica sustituida con un anillo heteroaromático que posee un fenilo" que se revela en D3, dentro de los 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."

Sobre este particular, atentamente me permito manifestar a ese Despacho que a pesar de que en los documentos citados se incluyen algunos de los sustituyentes empleados en la presente invención, no existe dentro de dichos documentos ninguna indicación o sugerencia que constituya una motivación para que una persona con conocimientos medios en la materia pueda llevar a cabo la selección arbitraria de algunos de los sustituyentes descritos en dichos documentos (D2 y D3) para llegar a obtener compuestos que presenten una actividad como la descrita en la presente invención.

Adicionalmente, también es necesario puntualizar las diferencias en cuanto a la especificidad de unión al receptor entre los compuestos de la presente invención y los compuestos descritos en el estado del arte más cercano (por ejemplo, los compuestos descritos en D3), dichas diferencias de especificidad constituyen un claro indicio que prueba que lo conocido en el estado del arte no constituye una motivación suficiente para la persona medianamente versada en la materia por lo cual la presente invención no puede ser considerada como obvia frente a lo revelado en los documentos citados.

En efecto, en el estado del arte, específicamente en el documento D3 se describe que los compuestos son agonistas PPAR γ o agonistas duales PPAR γ /PPAR α **con una buena selectividad frente a PPAR δ** , mientras que en la presente invención los compuestos reivindicados presentan

actividad como antagonistas o agonistas parciales de PPAR γ o duales PPAR γ /PPAR δ **con selectividad frente a PPAR α** . Por lo anterior, es claro que debido a la diferente selectividad entre los compuestos del estado de la técnica y los ahora revelados en la presente invención, una persona con conocimientos medios en la materia no encontraría ninguna motivación para decidir emplear las enseñanzas relacionadas con compuestos que presentan selectividad frente a la **PPAR δ** para llegar a proponer compuestos que sean selectivos pero no frente a **PPAR δ** , sino que son selectivos frente a **PPAR α** .

Aún más, una persona con conocimientos medios en la materia no partiría de los compuestos descritos en D3, con una selectividad completamente diferente a la buscada por los autores de la presente invención, y mucho menos podría pensar en combinar los compuestos descritos en D3 con los compuestos descritos en D2, tal y como lo sugiere ese Despacho en el oficio citado, toda vez que estos últimos presentan una actividad completamente distinta a la de los compuestos reclamados, pues son compuestos inhibidores de la alfa-glucosidasa y no agonistas PPAR, de modo que no existe ninguna indicación dentro de tales documentos que le permita a la persona con conocimientos medios llegar a obtener los compuestos de la presente invención con la misma actividad selectiva revelada.

De otra parte, el solicitante respetuosamente se permite precisar que a lo largo de las enseñanzas del citado documento D3, no se encuentra un pasaje específico en el cual se indiquen las "sustituciones de una cadena oxialquilica con un anillo heteroaromático que posee un fenilo"; lo cual demuestra que no existe ninguna indicación en ambos documentos que sugiera al experto en la materia los compuestos ahora reivindicados.

Ahora bien, es claro que las diferencias técnicas existentes entre los compuestos ahora reclamados y los revelados en D2 y D3, le imprimen un efecto técnico diferente a los compuestos ahora reivindicados, al presentar una selectividad completamente diferente a la de los compuestos conocidos en el estado del arte (D2 y D3). Esta apreciación, no corresponde a una simple aseveración del solicitante de la presente

invención, sino que se ve soportada por los resultados de los ensayos de actividad realizados y consignados en la tabla 19 de la descripción. Además, también se encuentra de acuerdo con lo que se establece en el "Manual para el examen de Solicitudes de patentes de Invención en las oficinas de Propiedad Industrial de los países miembros de la Comunidad Andina" (en adelante Manual Andino de Patentes), el cual en su acápite, "10.2.1 Análisis problema-solución", establece lo siguiente:

*"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)."*¹ (Resaltado fuera de texto).

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que los cambios realizados en la estructura de los compuestos ahora reivindicados en la presente invención, llevan a obtener compuestos con una selectividad diferente como antagonistas PPAR, lo cual indica claras diferencias en la actividad que no podía ser prevista a partir de lo revelado en los documentos D2 y D3. Comportamiento que naturalmente no puede ser predicho de ninguna forma y al cual únicamente se puede llegar por medio de trabajo inventivo y experimental.

En efecto, las mismas enseñanzas del estado del arte (D2 y D3) permiten demostrar que ni los compuestos ni muchos menos la selectividad obtenida eran conocidos, **ni podría haberse predicho cuales serían los resultados obtenidos a partir de lo revelado en los documentos citados**. Aún más, al revisar los documentos del estado del arte se encuentra que no existe dentro de sus enseñanzas ninguna indicación que le permita predecir a la persona versada en la materia cual será en realidad la actividad y la selectividad de cada uno de los compuestos resultantes.

¹ Secretaría General de la Comunidad Andina. "Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina". 2ª ed. Lima, Perú, Junio de 2004. Página 77.

En consecuencia, es claro que ni los compuestos específicos revelados por la presente solicitud en las reivindicaciones 1 a 14, ni su actividad y selectividad específica como agonistas de PPAR, podrían resultar obvios o evidentes para una persona versada en la materia que tuviera conocimiento de las enseñanzas de los documentos **D2 y D3**, toda vez que dichos documentos describen una muy amplia variedad de compuestos similares mas no idénticos estructuralmente a los de la presente solicitud de patente. Pero en ningún momento enseñan o siquiera sugieren en forma explícita ninguno de los compuestos específicos ahora reivindicados.

Por lo tanto, la presente invención resulta no solo Novedosa, sino que también es completamente **INVENTIVA** sobre las enseñanzas de los documentos citados por ese Despacho bajo los parámetros de la decisión 486. 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 D2 y D3.

4. CONCLUSION

Las modificaciones realizadas en la descripción y en el capítulo reivindicatorio, así como los argumentos ahora presentados permiten superar completamente las objeciones presentadas a la claridad y al nivel inventivo de la solicitud, por lo cual, el capítulo reivindicatorio modificado 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 D2 y D3, toda vez que en ninguno de los apartes de dichos documentos citados se enseñan o al menos se llegan a sugerir exactamente los mismos compuestos ahora reivindicados.

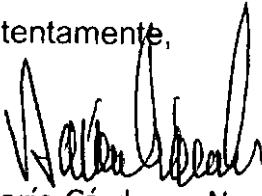
Por lo tanto, me permito solicitar a ese Despacho, se sirva llevar nuevamente a cabo el estudio de la presente solicitud a la luz de las

modificaciones y de los argumentos aquí presentados, para conceder el privilegio de patente solicitado para las novedosas benzamidas reivindicadas.

5. **Anexos**

- Nuevas páginas 62-63 y 64 a 69, que corresponden a la tabla 19 corregida de la descripción, y al nuevo capítulo reivindicatorio modificado, los cuales fueron modificados siguiendo las recomendaciones contenidas en el oficio **No. 12819**, tal y como se describió anteriormente.

Atentamente,

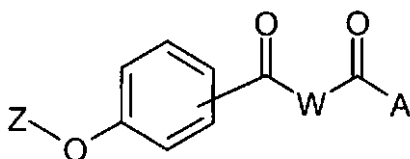


Darío Cárdenas Navas
c.c. 17.066.629 de Bogotá
t.p. 1.250 *Ar*.

P-375A

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 -OR₁, donde R₁, representa -H o -(C₁-C₄)-alquilo;
- W- es un birradical -NH-CH(E)- donde E es un radical del tipo -G-I-J-K donde:
 - G- es un enlace o bien un birradical -(CH₂)₁₋₄;
 - 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, (C₁-C₄)-alcanoílo, (C₁-C₄)-alcanoíloxilo, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-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, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-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, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F; y

-
- J- es un enlace o bien un birradical seleccionado de entre los siguientes grupos:
- a) $-(\text{CH}_2)_{1-4}$ -alquilideno;
 - b) -O- , y
 - c) -O-(C₁-C₄)-alquilo-;
- K es un radical seleccionado de entre los siguientes grupos:
- a) -H;
 - b) (C₁-C₄)-alquilo;
 - c) fenilo o fenilo opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
- Z es un radical seleccionado de entre los siguientes grupos:
- a) -Q-I"-J-T donde
 - Q- es un birradical $-(\text{CH}_2)_{1-3}$;
 - 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, (C₁-C₄)-alcanoilo, (C₁-C₄)-alcanoíloxilo, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-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, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, and (C₁-C₄)-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, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-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, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-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) C₁-alquilo;
 - a.c) un radical de un heterociclo de cinco 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, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-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, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F; y
- b) -(CH₂)_s-X-P-I"-J-T donde
- s es 2 o 3;
 - X- se selecciona de entre el grupo formado por -O-, -S- y -NR₄-, siendo R₄ un radical seleccionado de entre el grupo:
 - b.a) -H;
 - b.b) fenilo-CO- y fenilo-(C₁-C₃)-alquilo, pudiendo estar dicho anillo aromático opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-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, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-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;

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 $-(CH_2)_5-X-P-I-J-T$.
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 $-NR_4-$.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde W es $-N(E)-CH_2-CH_2-$.
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 $-(CH_2)_5-X-P-I-J-T$.
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 $-NR_4-$.

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;
 - (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.

14. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, como principio activo, junto con cantidades apropiadas de excipientes farmacéuticamente aceptables.

Unión a GST-hPPAR α y GST-hPPAR δ

Utilizando placas de 96 pocillos, se diluyeron PPAR α o PPAR δ (5 ug) hasta un volumen total de 100 μ 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 α y PPAR δ , respectivamente). La unión no específica se estimó en incubaciones paralelas que contenían 50 μ 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 del receptor gamma activado del proliferador de peroxisoma PPAR γ ⁽¹⁾	Actividad funcional del receptor gamma activado del proliferador de peroxisoma PPAR γ	Afinidad del receptor delta activado del proliferador de peroxisoma PPAR α ⁽¹⁾	Afinidad del receptor alfa activado del proliferador de peroxisoma PPAR δ ⁽¹⁾
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	+	+

TABLA 19 (cont.)

Ex.	Afinidad del receptor gamma activado del proliferador de peroxisoma PPAR γ ⁽¹⁾	Actividad funcional del receptor gamma activado del proliferador de peroxisoma PPAR γ	Afinidad del receptor delta activado del proliferador de peroxisoma PPAR α ⁽¹⁾	Afinidad del receptor alfa activado del proliferador de peroxisoma PPAR δ ⁽¹⁾
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) +++: $K_i < 1000 \text{ nM}$, ++: $1000 \text{ nM} < K_i < 3000 \text{ nM}$, +: $K_i > 3000 \text{ nM}$