



No. 13-265458- -00003-0000

Fecha: 2015-03-25 16:20:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 23

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 523

Referencia : Expediente No. **13.265.458**
Asunto : Solicitud de Patente para: **"NUEVOS ÁCIDOS PIPERIDINIL-MONOCARBOXÍLICOS COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR DE ESFINGOSINA-1-FOSFATO 1 (S1P1)"**
Solicitante : BIOPROJET AND SUN PHARMA ADVANCED RESEARCH COMPANY LTD
Fecha de solicitud : 12 de Noviembre de 2013

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **15690** notificado por fijación en lista el 30 de Diciembre de 2014.

2. Mediante oficio No. **15690** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la presencia de reivindicaciones referentes a un uso, a la claridad del pliego reivindicatorio, a la falta de unidad de invención, a la novedad de las reivindicaciones 1 a 6 y 11 en vista del documento **D1**: WO2008152149, a la novedad de las reivindicaciones 13 y 14 en vista del documento **D2**: 13 y 14, al nivel inventivo de las reivindicaciones 7, 8, 12 y 15 en vista del documento **D1**, al nivel inventivo de la reivindicación 10 en vista del documento **D2**, y al nivel inventivo de la reivindicación 16 en vista de los documentos **D1** y **D3**: "Oxadizole diaryl compounds".

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel: (57-1) 347 3611 - Fax: (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina B52 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 326 0769 / (57) 317 365 8663 / (57) 318 532 2365- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

3. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

3.1. Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 18 reivindicaciones.

El nuevo pliego reivindicatorio corresponde esencialmente igual al anterior, pero se ha limitado considerablemente el alcance de las reivindicaciones, y se han eliminado las reivindicaciones 12, 13 y 17.

3.2. Con respecto a las reivindicaciones relativas a un uso

Tal como se mencionó anteriormente, la reivindicación 17 ha sido eliminada del nuevo pliego reivindicatorio, por lo que las objeciones a esta no prosperan en el nuevo pliego.

3.3. Argumentos a favor de la claridad del pliego reivindicatorio

Con respecto a la objeción hecha al término “opcionalmente sustituido”, éste define claramente alternativas de la composición (sustituido o no con el compuesto que lo sucede) que no altera la similitud entre compuestos.

Teniendo en cuenta lo anterior, cabe resaltar el siguiente fragmento de la “GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD” de su Despacho:

“(una solicitud de patente “tipo Markush”) Es una solicitud que comprende varias alternativas del invento, en una sola reivindicación. La condición indispensable de las alternativas, es que sean de una naturaleza similar, es decir, que tengan una actividad común y una estructura común. Este tipo de patentes se presenta en los campos químico y mecánico”.

Se puede notar entonces, que en el caso de una fórmula Markush, como el presente caso, el término “opcionalmente” no genera ambigüedad, ya que define de forma clara y concisa alternativas similares. De hecho, el término en cuestión está implícito en todas las fórmulas tipo Markush, ya que al definir un conjunto de alternativas, se está diciendo que una modalidad se puede realizar seleccionando **opcionalmente** cada uno de los elementos definidos. Así, dicho término debe ser aceptado, ya que, dentro de una fórmula tipo Markush, define alternativas sin ambigüedad ni falta de claridad.

Por otro lado, el término “isómeros” fue reemplazado por “estereoisómeros”, que definen claramente moléculas que comprenden la misma estructura del compuesto reclamado, pero con alguna diferencia en cuanto a la orientación tridimensional de los átomos.

Adicionalmente, se ha incluido el número de carbonos para los términos “alquilo”, “arilo”, “alquenilo” y “heterociclo”, así como los heteroátomos involucrados. Por lo tanto, los términos mencionados son ahora claros y resultan en un grupo finito y conciso de posibilidades.

Con respecto a la reivindicación 7, cualquier persona medianamente versada en la materia entenderá de forma obvia que ésta define un subconjunto de compuestos incluidos dentro del alcance de la reivindicación 1. La reivindicación 7 presenta la selección mencionada como una lista de posibles compuestos en concreto, que es la forma más clara, precisa y concisa de definir un grupo de posibilidades. Por lo tanto, la reivindicación en cuestión no presenta una excesiva dificultad ni dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger.

También, se ha eliminado el término “ésteres”, con el fin de delimitar el alcance de las reivindicaciones a una generalización razonable de los compuestos mencionados en la descripción.

La definición de R² también ha sido delimitada eliminando la opción de que dicho radical sea alquilo.

Así, el nuevo pliego reivindicatorio representa una generalización razonable de los compuestos mencionados en la descripción.

Como se mencionó anteriormente, las reivindicaciones 12 y 13 han sido eliminadas, por lo que las objeciones referentes a éstas no prosperan en el nuevo pliego.

Con respecto a la supuesta falsa dependencia de las reivindicaciones de las reivindicaciones 10 y 11, que corresponden a las nuevas reivindicaciones 11 y 12, de la reivindicación 9, se debe mencionar que dichas reivindicaciones dependientes sí incluyen todos los pasos de la reivindicación 9, pero especifican de forma adicional los pasos seguidos para obtener los precursores necesarios en la reivindicación 9.

Referenciando ahora la reivindicación 14, que corresponde a la nueva reivindicación 13, es preciso resaltar que esta depende de forma clara de la reivindicación 12, la cual depende de la reivindicación 10, que a su vez depende de la reivindicación 9. Si se combinan las características de estas cuatro reivindicaciones, sí es posible comprender la estructura del producto obtenido.

Finalmente, el paso de “aislar el compuesto obtenido” sí corresponde a una característica técnica del método, ya que hace referencia a un paso de separación comúnmente implementado en métodos similares en el arte previo. A este respecto cabe mencionar que el paso de “aislar” no se considera una característica esencial en procesos biológicos o microbiológicos, en donde un microorganismo no es patentable simplemente por el hecho de ser aislado, pero en el campo de la química farmacéutica,

el paso de aislar un compuesto o componente sí debe ser considerado un paso esencial de un método.

En consecuencia de lo anterior, se considera que las objeciones formuladas en cuanto a la falta de claridad de las reivindicaciones han sido superadas.

3.4. Argumentos a favor de la unidad de invención

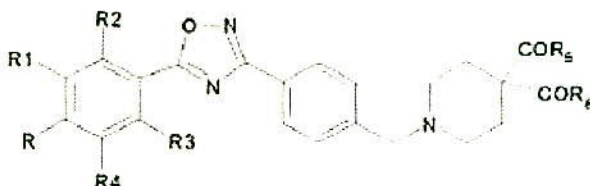
Como se mencionó anteriormente, las reivindicaciones 12 y 13 han sido eliminadas, mientras que la dependencia de la reivindicación 14, que corresponde a la nueva reivindicación 13, ha sido reorientado únicamente al proceso del grupo inventivo 1.

Por lo tanto, el nuevo pliego reivindicatorio está dirigido a un único concepto inventivo que, en cuanto al método, corresponde a las reivindicaciones 9 a 11 del anterior pliego.

3.5. Argumentos a favor de la novedad de la presente solicitud

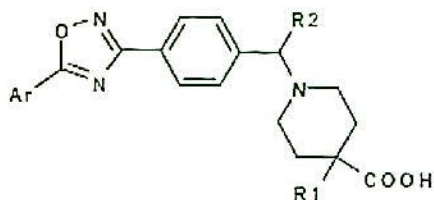
En primer lugar, es preciso resaltar que el alcance de las reivindicaciones de la presente solicitud ha sido considerablemente reducido mediante, por ejemplo, la especificación que las moléculas cubiertas por la reivindicación 1 deben ser estereoisómeros de los compuestos definidos, y no cualquier isómero de los mismos.

Así, se puede notar que el documento D1 se refiere a derivados dicarboxílicos de fórmula:



o derivados monocarboxílicos no substituidos de los mismos (en los cuales el grupo piperidina es sustituido únicamente por un grupo carboxílico).

Sin embargo, la presente invención enseña compuestos monocarboxílicos sustituidos (en los cuales la piperidina es sustituida por R1 y un grupo monocarboxílico):



(I)

De acuerdo con los argumentos anteriormente explicados, los compuestos de la presente solicitud son novedosos sobre los compuestos del estado de la técnica. Los métodos reclamados también son novedosos, ya que éstos llegan a un compuesto novedoso; resulta obvio que un método conocido no puede ser llevado a cabo exactamente como se encuentra en el estado de la técnica para obtener un nuevo compuesto, lo que sirve como soporte de la novedad del método reivindicado.

3.6. Argumentos a favor del nivel inventivo de la presente solicitud

Con respecto al nivel inventivo es preciso aclarar que, contrario a lo afirmado por el Señor Examinador, los compuestos reclamados sí enseñan una clara ventaja sobre el estado de la técnica, ya que alcanzan propiedades mejoradas que no habrían podido ser derivadas del arte previo. Específicamente, el ácido monocarboxílico sustituido en el núcleo de piperidina de la presente invención mejora considerablemente el perfil biológico de los compuestos.

Como soporte de lo anterior, me permito anexar ejemplos comparativos adicionales. En el documento anexo, los compuestos de D1 son comparados con compuestos estructuralmente cercanos de la presente invención y se compara su actividad EDG1/EC50.

Resulta evidente de los datos presentados que los compuestos de la presente invención, que difieren de los compuestos del arte previo debido al grupo monocarboxílico

sustituido en el compuesto de piperidina, demuestran una potencia mayor que los análogos más cercanos de D1.

Por su parte, los documentos D2 y D3 no comprenden enseñanza o sugerencia alguna que permita complementar las deficiencias de D1 frente a la presente invención, con el fin de llegar de forma obvia al objeto de las reivindicaciones de la presente invención. En particular, los documentos D2 y D3 no comprenden enseñanza o sugerencia alguna que permita derivar de forma obvia el grupo monocarboxílico sustituido en el compuesto de piperidina, que es el que incrementa considerablemente la potencia del compuesto de la presente invención.

Por lo tanto, los compuestos reivindicados son inventivos sobre el estado de la técnica. Los procesos reclamados son también inventivos ya que tienen como resultado compuestos novedosos e inventivos.

De acuerdo a todos los argumentos presentados, la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos exigidos en la Decisión 486 y las objeciones formuladas por el Examinador se ven superadas.

4. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 15690, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 18 reivindicaciones
- Resultados experimentales comparativos

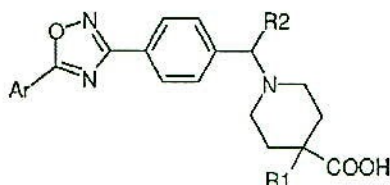
Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

 COLO-20603-0841-0001-8
SML\SML\ID-279182\WPC20603
No. M-2015-279182\SML

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

caracterizado porque:

Ar es un grupo arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos idénticos o diferentes seleccionados de halógeno, alquilo<C1-C6>, cicloalquilo<C3-C10>, -O-alquilo<C1-C6>, fenilo;

R1 representa -X-(Y)_n, donde

-X- se selecciona de -alquil<C1-C6>-, -alquenil<C2-C15>-, -aril<C6-C14>-, -<C1-C6>alquilfenil-,

cada Y, idéntico o diferente se selecciona de H, OH, halógeno, -O-alquilo<C1-C6>, -O-<C1-C6>alquilfenilo, -O-alquil<C1-C6>-<C1-C6>alquilo, -O-fenilo, heteroarilo<con 5 a 14 miembros> que comprende al menos un heteroatomo escogido entre N, O, S, -O-fenil(O-alquilo<C1-C6>), -O-cicloalquilo<C3-C10>, -cicloalquilo<C3-C10>, heterociclilo<de 3 a 14 miembros> que comprende al menos un heteroatomo escogido entre N, O, S;

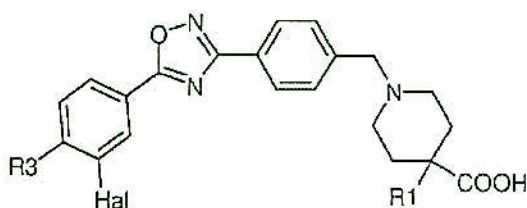
n es 1 a 3;

R2 se selecciona de H;

o uno de sus estereoisómeros o sales del mismo.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque Ar es un grupo fenilo disustituido.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2, de la fórmula (II):



(II)

caracterizado porque:

R1 es de conformidad con la reivindicación 1;

R3 se selecciona de halógeno, fenilo, cicloalquilo<C3-C10>, alquilo<C1-C6>, y -O-alquilo<C1-C6>;

Hal representa un átomo de halógeno.

4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R1 se selecciona de:

metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, isohexilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, vinilo, alilo, metoxietoximetilo, etoxietoximetilo, etoxietoxietilo, fenilo, bencilo, benciloximetilo, benciloxietilo, -CH₂-[Ph(o-F)], -CH₂-[Ph(m-F)], -CH₂-[Ph(p-F)], -CH₂-[Ph(o-OMe)], -CH₂-[Ph(m-OMe)], -CH₂-[Ph(p-OMe)], metoxibutilo, metoxietoximetilo, -CH₂-[Ph(o,o-F₂)], -CH₂-[Ph(m-CF₃)], -CH₂-furilo, -CH₂-piridilo, (2-metoxi-fenoxi)-etilo, 4-metoxi-bencilo, isopropoximetilo, ciclopentiloximetilo, tiofen-2-ilmetilo, ciclopropilmetilo, 2-morfolin-4-il-etilo, 3-piperidin-1-il-propilo, 3-pirrolidin-1-il-propilo.

5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R2 es H.

6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R3 se selecciona de fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, isobutilo, isopropoxi.

7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se selecciona de:

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-metilpiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-metilpiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclopentilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-metilpiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(2-clorobifenilo-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-metilpiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclopentilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-metoximetilpiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-metoximetilpiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-etilpiperidina-4-carboxílico

ácido 4-alilo-1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-propilopiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-(2-metoxietoximetil)piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-hidroximetilpiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-metoximetilpiperidina-4-carboxílico

ácido 4-alilo-1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-propilopiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-(2-metoxietoximetil)piperidina-4-carboxílico

ácido 4-Benciloximetilo-1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}piperidina-4-carboxílico

ácido 4-Benciloximetilo-1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-hidroximetilpiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-fenilopiperidina-4-carboxílico

ácido 4-Bencilo-1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-fluorobencilo)-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-(2-fluorobencilo)-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-(4-metoxibencil)-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenilo-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-(2-metoxibencil)-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-metoximetilpiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenilo-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-etilpiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(4-Isobutilo-fenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-(4-metoxibutilo)-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-(2-metoxietoximetil)piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-fenoxi-etil)-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2,6-difluorobencil)-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-isobutilo-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-isopropil-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(3-trifluorometil-bencilo)-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-furan-2-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-piridin-2-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-[2-(2-metoxifenoxi)-etil]-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-3-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-4-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(4-ter-butil-3-cloro-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-metil-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-propil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-metilo-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-metoxietoximetil)-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-etil-piperidina-4-carboxílico

ácido 4-alilo-1-{4-[5-(3-cloro-4-isopropoxi-fenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(2-cloro-bifenilo-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-2-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(2-cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-(4-metoxi-bencil)-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(2-cloro-bifenilo-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-fluoro-bencil)-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-metoxi-bencil)-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-etil-piperidina-4-carboxílico

ácido 4-Bencilo-1-{4-[5-(2-cloro-bifenilo-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilo-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-2-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metoximetil-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(2-cloro-bifenilo-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-3-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-etoxi-etoximetil)-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-isopropoximetil-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-ciclopentilooximetil-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-tiofen-2-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-ciclopropilometil-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(3-piperidin-1-il-propil)-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-piperidina-4-carboxílico

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se selecciona de:

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico,

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico

sal de sodio del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico,

sal de arginina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico,

sal de potasio de 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico,

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclopentilofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclopentilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metoximetilpiperidina-4-carboxílico,

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metoximetilpiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-etilpiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 4-alilo-1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-propilpiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-(2-metoxietoximetil)piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-hidroximetilpiperidina-4-carboxílico

sal ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metoximetilpiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 4-alil-1-{4-[5-(2-clorobifenilo-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenilo-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-propilpiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenilo-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-metoxietoximetil)piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 4-benciloximetilo-1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 4-Benciloximetilo-1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenilo-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-hidroximetilpiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-fenilpiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 4-Bencil-1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4- (4-fluoro-bencil)-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-fluoro-bencil)-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-(4-metoxi-bencil)-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-metoxi-bencil)-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-clorobifenilo-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-metoximetilpiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenilo-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-etilpiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(4-Isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-metoxi-butil)-piperidina-4-carboxílico

sal de potasio del ácido de 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-(2-metoxietoximetil)piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-fenoxi-etil)-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina amino 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-(2,6-difluoro-bencil)-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-isobutil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-isopropilo-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-(3-trifluoro metilo-bencil)-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-furan-2-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-piridin-2-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-[2-(2-metoxi-fenoxi)-etil]-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-3-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-4-ilmetilo-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(4-ter-Butilo-3-cloro-fenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-propil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-metoxi-etoximetil)-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-etil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 4-Alil-1-{4-[5-(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-2-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-metoxi-bencil)-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-fluoro-bencil)-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-metoxi-bencil)-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-etil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 4-Bencilo-1-{4-[5-(2-cloro-bifenilo-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-ciclohexilo-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-2-ilmetilo-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metoximetil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-3-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-etoxi-etoximetil-piperidina-4-carboxílico

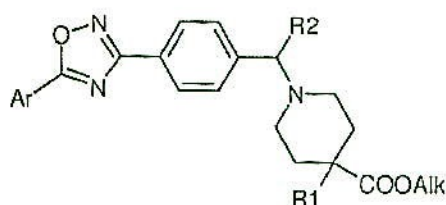
sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-isopropoximetil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-ciclopentiloximetioipiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-tiofen-2-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-ciclopropilometil-piperidina-4-carboxílico o uno de sus estereoisómeros.

9. Un proceso para la preparación de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende saponificar un compuesto de la fórmula (III)

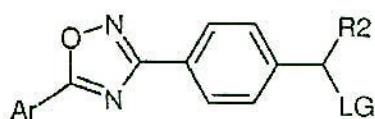


(III)

donde Ar, R2, R1 son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones anteriores) y Alk representa un grupo alquilo C1-C6.

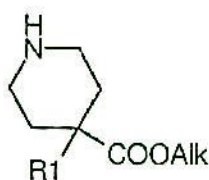
10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el paso de samponificación es seguido por el paso de formar la sal de adición deseada.

11. El proceso de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, caracterizado porque comprende el paso de preparar el compuesto de la fórmula (III) al acoplar un compuesto de la fórmula (IV):



(IV)

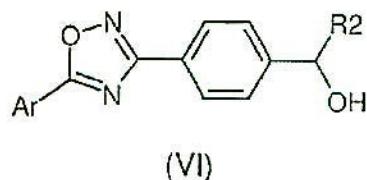
con un compuesto correspondiente de la fórmula (V):



(V)

donde Ar, R2, R1 son de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, Alk se define en la reivindicación 9, y LG es un grupo saliente.

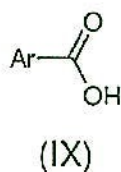
12. El proceso de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque comprende además el paso de preparar el compuesto de la fórmula (IV) en donde LG es un haluro o mesilato, al convertir un compuesto de la fórmula (VI):



donde Ar y R2 son de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el haluro o mesilato deseado.

13. El proceso de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque comprende además:

(a) preparar el compuesto de la fórmula (VI) R2 es H al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IX):



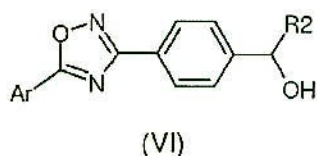
donde Ar de conformidad con de las reivindicaciones 1 a 8,

con N-hidroxi-4-hidroximetilbenzamidina, opcionalmente en la presencia de uno o más agentes activadores y/o acopladores.

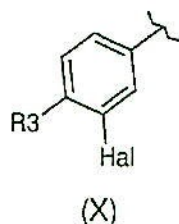
14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el paso (a) es seguido por (b) oxidar el compuesto obtenido de la fórmula (VI) (en donde R2 es H) seguido por su reacción con haluro de alquilmagnesio.

15. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado porque comprende además el paso adicional de aislar el compuesto obtenido.

16. Un compuesto de la fórmula (VI):



caracterizado porque R2 se selecciona de H, y Ar representa un grupo de la fórmula:



en donde Hal representa un átomo de Cl y R3 se selecciona de halógeno, fenilo, cicloalquilo<C3-C10>, alquilo<C1-C6>.

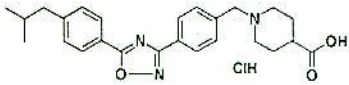
17. La combinación caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 a 8, con un inmunosupresor seleccionado entre esteroides adrenocorticales, ciclosporina, azatioprina, metotrexato, inhibidores de calcineurina, anticuerpos bloqueadores del receptor de IL-2, anticuerpos agotadores de células y otras células inmunitarias, anto-TNF, micofenolato, inhibidores de mMTOR.

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

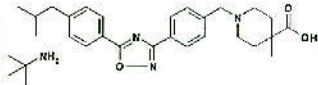
ANEXO

La comparación del ejemplo XXVIII de WO2008152149 (D1) con el ejemplo 31 de la presente solicitud muestra que simplemente añadir un grupo metilo alfa al grupo carboxílico incrementa fuertemente la potencia:

WO2008152149

Ejemplo	Estructura	edg1 EC50
XIL		57,2

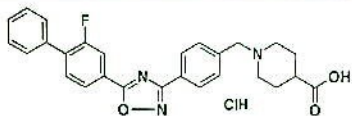
Presente solicitud

Ej	Estructura	EDG1 EC50 (GTPqS)
31		2,15

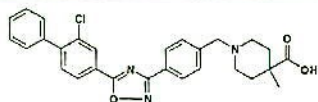
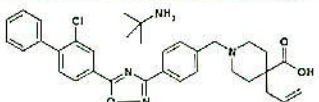
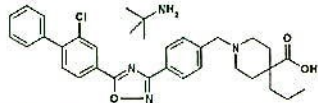
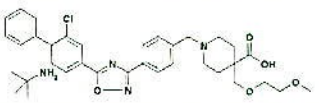
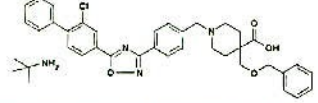
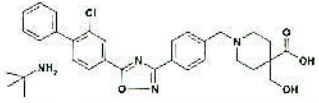
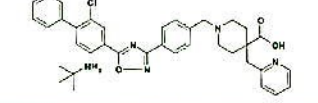
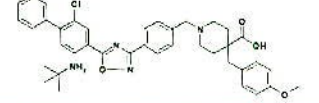
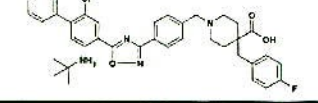
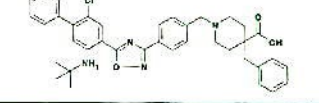
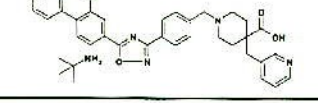
Comparación adicional de los monocarboxilatos divulgados en WO2008152149 y los análogos más cercanos de la presente invención se muestra abajo. Éstas muestran que la sustitución mejora considerablemente la potencia y la sustitución puede ser variado: alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo (arilo posiblemente sustituido), heteroarilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alcoxialcoxialquilo, ariloxialquilo, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalquil, heterociclilalquil.

El ejemplo comparativo XXVIII de WO2008152149 es por mucho menos potente que los análogos más cercanos de la presente invención:

WO2008152149

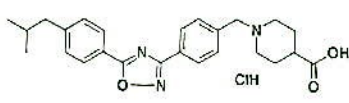
Ejemplo	Estructura	edg1 EC50
XXVIII		11,7

Presente aplicación

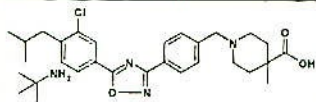
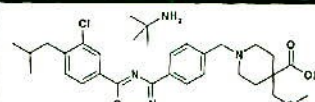
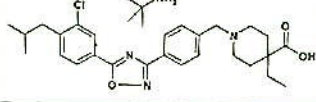
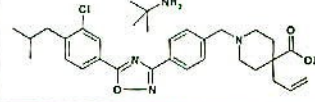
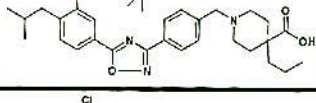
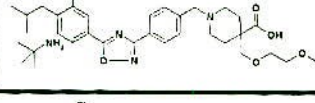
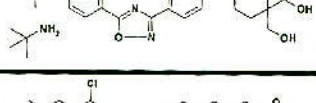
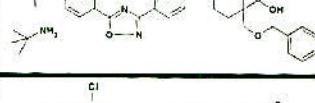
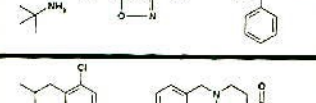
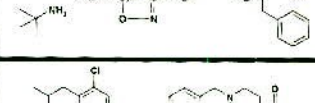
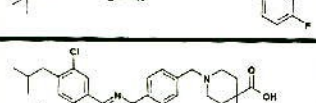
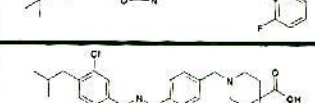
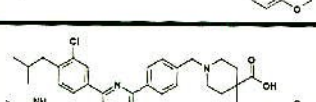
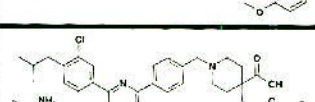
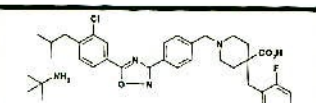
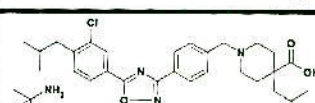
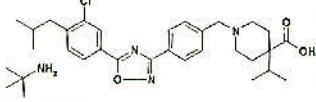
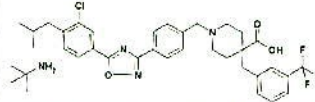
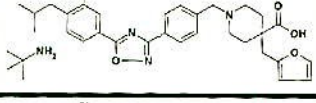
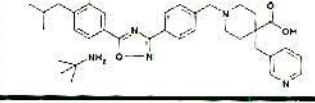
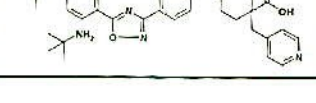
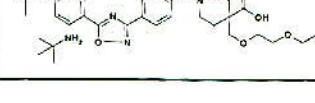
Ej	Estructura	EDG1 EC50 (GTPgS)	Ej	Estructura	EDG1 EC50 (GTPgS)
8		0,3	17		0,15
18		0,65	19		0,3
20		0,3	22		0,3
50		0,1	51		0,3
52		0,2	55		0,06
58		0,1			

El ejemplo comparativo XIL de WO2008152149 es por mucho menos potente que los análogos más cercanos de la presente invención:

WO2008152149

Exemple	structure	edg1 EC50
XIL		57,2

Presente solicitud:

Ex	structure	EDG1 EC50 (GTPgS)	Ex	structure	EDG1 EC50 (GTPgS)
2		0,5	16		0,4
11		0,3	12		0,4
13		0,55	14		0,3
15		0,4	21		0,6
23		2,1	24		1,1
25		0,5	26		0,4
27		0,6	28		0,7
32		0,4	34		0,5
35		0,3	36		1,3
37		0,2	38		0,9
39		1,7	42		0,2
43		0,2	59		0,4

23

Ex	structure	EDG1 EC50 (GTPgS)	Ex	structure	EDG1 EC50 (GTPgS)
60		0,1	61		0,2
62		0,06	63		0,2
64		2,3	65		5
66		3,3			

El ejemplo comparativo XXXVI de WO2008152149 es por mucho menos potente que los análogos más cercanos de la presente invención:

WO2008152149

Exemple	structure	edg1 EC50
XXXVI		13,9

Presente solicitud:

Ex	structure	EDG1 EC50 (GTPgS)	Ex	structure	EDG1 EC50 (GTPgS)
1		0,2	10		0,2
53		0,1	54		0,2
56		0,15			