

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-000582-00010-0000

Fecha: 2009-05-08 16:58:23 Dep: 2020 NUECREACIONI

Trá. 11 PATENTE/II Lva: 379 FASENACIONALI

Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 29

Re: P1.-WYETH Y ARQUE, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "FENILSULFONAMIDAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE LA PRODUCCIÓN DE BETA AMILOIDES".-Clase A61K 31/18.-Expediente número 05-000.582.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 23 de Enero de 2009, así como a mi solicitud de plazo del 18 de Marzo de 2009 para dar respuesta al auto antes mencionado.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. 3244 bajo los acápites de Modificaciones no aceptadas, Claridad y Nivel Inventivo, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y las modificaciones realizadas a la solicitud, mediante lo cual no sólo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente invención.

3. **MODIFICACIONES A LA SOLICITUD**

Inicialmente me permito manifestar ante ese Despacho que el solicitante de la invención en cuestión ha decidido realizar las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio de la solicitud:

- Las reivindicaciones 1 a 10, 13 y 14 actualmente presentadas han sido eliminadas;
- Como consecuencia de lo anterior, las reivindicaciones 11, 12 y 15 a 22 actualmente presentadas han sido enumeradas como nuevas reivindicaciones 1 a 10, respectivamente;
- A lo largo de dichas nuevas reivindicaciones 1 a 10 se han reemplazado los términos "alquilo menor", "alquenilo menor", "alquinilo menor" y "cicloalquilo" por los nuevos términos "alquilo_{C₁-C₆}", "alquenilo_{C₂-C₆}", "alquinilo_{C₂-C₆}" y "cicloalquilo_{C₃-C₆}", respectivamente. Dichas modificaciones corresponden evidentemente a una limitación en el alcance de la solicitud y están sustentadas, por ejemplo, en las páginas 25 a 28 de la descripción;
- En las nuevas reivindicaciones 1, 3 y 5 se ha eliminado la posibilidad de que la variable R₆ (la cual hace parte de las estructuras químicas generales Ia, Ib y I) represente un grupo bencilo sustituido o no sustituido. Asimismo, en la nueva

reivindicación 5 se ha eliminado la posibilidad de que la variable R_8 represente un grupo CH(alquilo menor)-4-metoxifenilo ó un grupo CH(alquilo menor)fenilo;

- En las nuevas reivindicaciones 1, 3, 5, 7 y 9 se ha incluido el significado de los términos "alquilo sustituido", "arilo", "fenilo sustituido", "heterociclilo" y "bencillo sustituido". Dichas definiciones encuentran pleno sustento en la Información técnica revelada en las páginas 25 a 28 de la descripción; y finalmente,
- Se han adicionado dos nuevas reivindicaciones al capítulo reivindicatorio de la solicitud: La nueva reivindicación 11 presenta pleno sustento, por ejemplo, en las páginas 4 (línea 28), 5 (línea 16) y 25 (líneas 1 a 12) de la descripción. Por su parte, la nueva reivindicación 12 corresponde a la lista de compuestos revelados específicamente en los ejemplos 1 a 277 de la descripción (páginas 43 a 89).

En vista de lo anterior es absolutamente claro que las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión no amplían de manera alguna el alcance de la solicitud presentada originalmente, cumpliendo a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4. MODIFICACIONES NO ACEPTADAS

El señor Examinador afirma en su Concepto Técnico que las modificaciones realizadas en fase nacional a las reivindicaciones 1 a 10 no son aceptadas porque cambian el objeto inicial de las mismas sobre métodos de tratamiento. Según el señor Examinador, las modificaciones realizadas a composiciones farmacéuticas amplían el campo de la invención.

En respuesta a dicha objeción me permito manifestar que, -tal como se mencionó previamente en el numeral 3 del presente memorial-, el solicitante ha decidido eliminar las reivindicaciones 1 a 10 actualmente presentadas, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

5. CLARIDAD DE LA SOLICITUD

El señor Examinador ha objetado la claridad de la presente solicitud con base en los siguientes argumentos:

Descripción

"El capítulo descriptivo se refiere a los compuestos de fórmula I, métodos de tratamiento y usos. No se encuentran sustentadas mediante ejemplos en la descripción las composiciones farmacéuticas de las reivindicaciones 1 a 10"

Frente a éste particular me permito reiterar ante ese Despacho que el solicitante ha decidido eliminar las reivindicaciones 1 a 10 de la solicitud, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

Reivindicaciones

- *"Las reivindicaciones 1 a 10 en fase Internacional se refieren a métodos de tratamiento y fueron modificadas a composiciones farmacéuticas en fase nacional, cambiando el objeto inicial de la solicitud."*

La reivindicación 1 y sus dependientes referidas a composiciones farmacéuticas se encuentran definidas por compuestos y no por elementos constitutivos de una formulación"

Tal y como se mencionó previamente, el solicitante ha decidido eliminar las reivindicaciones 1 a 10 actualmente presentadas, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

- *"Las reivindicaciones referidas a los metabolitos de los compuestos de la solicitud presentada, son obtenidos por procesos biológicos tales como biotransformación"*

Frente a éste particular me permito manifestar que el solicitante ha decidido eliminar de todo el capítulo reivindicatorio cualquier alusión a los metabolitos de los compuestos químicos revelados, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

- *"Las reivindicaciones de compuestos se encuentran de forma general y amplia al referirse por ejemplo a "bencilo sustituido"."*

Teniendo en cuenta la anterior objeción, el solicitante ha decidido incluir en las nuevas reivindicaciones 1, 3, 5, 7 y 9 el significado explícito de las expresiones "alquilo sustituido", "arilo", "fenilo sustituido", "heterociclilo" y "bencilo sustituido", de conformidad con lo establecido en las páginas 25 a 28 de la descripción.

Finalmente, teniendo en cuenta las modificaciones realizadas a la solicitud y de conformidad con los argumentos técnicos expuestos hasta el momento, atentamente me permito manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio que se remite junto con el presente memorial cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

6. EVALUACIÓN DEL NIVEL INVENTIVO

Ahora bien, el señor Examinador objetó el nivel inventivo de la presente solicitud con base en las enseñanzas de los siguientes documentos:

D1 → WO 0050391**D2 → JP 11343279**

En este sentido, el señor Examinador argumenta básicamente que el documento D1 representa el estado de la técnica más cercano porque enseña compuestos de sulfonamida que pueden modular la actividad β -amiloide. De acuerdo con el señor Examinador, la diferencia de la solicitud presentada con D1 es el uso de un bencilo en vez de un fenilo, así como de una cadena alquílica de más de tres carbonos.

Con respecto al documento D2, el señor Examinador afirma que dicha anterioridad enseña derivados de sulfonamida que son útiles para el tratamiento de enfermedades auto inmunes, argumentando que la diferencia de la solicitud presentada con D2 es el empleo de un fenilo en vez de un heterociclo.

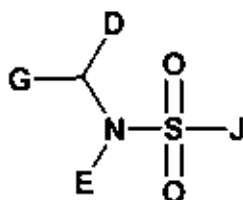
De otro lado, el señor Examinador manifiesta que el solicitante no evidencia el efecto de los compuestos de la solicitud presentada con respecto a los compuestos previamente divulgados en el estado de la técnica.

Finalmente el señor Examinador concluye que para el experto en la materia es evidente llegar a los compuestos de la presente solicitud a partir de las estructuras químicas enseñadas en D1 y D2, por lo que la solicitud presentada carece de nivel inventivo.

Ahora bien, en vista de lo anterior y con el ánimo de responder adecuadamente a dichas objeciones, a continuación me permito presentar un resumen de las principales enseñanzas de los documentos D1 y D2, así como un análisis comparativo entre dichas enseñanzas y la Información técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión.

6.1) Consideraciones respecto al documento WO 00/50391 (D1)

En términos generales, el documento D1 enseña compuestos que presentan la siguiente estructura química general:



en donde,

D = H, hidrocarbilo sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido opcionalmente teniendo uno o mas dobles enlaces, halógeno, alcoxilo, éster o amida; ó,

D + G tomados juntos forman un radical cíclico sustituido o no sustituido;

E = H, hidrocarbilo sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido opcionalmente teniendo uno o mas dobles enlaces, alcoxilo, amida, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfuro o alcoxi; ó,

E + J = tomados juntos forman un radical cíclico sustituido o no sustituido;

G = hidrocarbilo sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido opcionalmente teniendo uno o mas dobles enlaces, amina, amida, éster, éter o carbamatos (cuando no es parte de un radical cíclico junto con D);

J = hidrocarbilo sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido opcionalmente teniendo uno o más dobles enlaces (cuando no es parte de un radical cíclico junto con E).

Ahora bien, el señor Examinador ha señalado dentro de su Concepto Técnico que el compuesto enseñado en el ejemplo 527 del documento D1 evidencia la falta de nivel inventivo de la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión, con respecto a dicha anterioridad.

A éste respecto me permito manifestar que una persona medianamente versada en la materia no encuentra dentro del documento D1 ninguna razón técnica para escoger el compuesto del ejemplo 527 como punto de partida para que, -luego de realizar las modificaciones estructurales necesarias-, pueda obtener los compuestos revelados en la presente solicitud, toda vez que, por ejemplo, la actividad farmacológica de dicho compuesto no fue probado por los autores de D1 (hecho que se comprueba con el atento análisis de la Tabla B del ejemplo 636), y adicionalmente un compuesto estructuralmente cercano, tal como el compuesto número 240 de la Tabla B del ejemplo 636 (el cual tan sólo se diferencia por ser un análogo difluorofenilo) mostró una actividad catalogada como +++, la cual es menor que la actividad óptima demostrada por muchos otros compuestos enseñados en D1 (dicha actividad óptima es catalogada como ++++).

Adicionalmente considero de gran importancia destacar que el compuesto del ejemplo 527 enseñado en D1 se caracteriza estructuralmente por presentar un grupo fenilo sustituido que está unido directamente al átomo de nitrógeno de la sulfonamida. Contrario a esto, todos los compuestos de la solicitud en cuestión se caracterizan porque NO presentan un grupo fenilo sustituido o no sustituido enlazado directamente al nitrógeno de la sulfonamida.

Asimismo, el compuesto del ejemplo 527 enseñado en D1 se caracteriza por presentar un grupo hidroxietil sustituido con metilo que está enlazado directamente al átomo de nitrógeno de la sulfonamida. Contrario a esto, la presente invención se encuentra dirigida a proteger compuestos que presentan un grupo hidroxietil unido directamente al nitrógeno de la sulfonamida pero que está sustituido por un grupo de tres o más átomos de carbono.

Ahora bien, de acuerdo con el señor Examinador "es evidente para el experto en la materia que a partir de las estructuras químicas previamente conocidas en D1 y D2 como derivados de sulfonamidas, utilice las sustituciones alquilo aumentando su cadena o reemplazando un grupo heteroarilo con un fenilo".

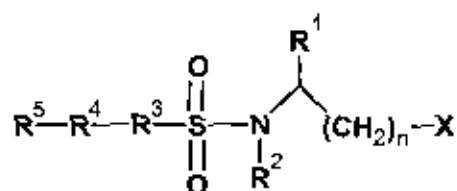
Dicha afirmación carece de toda validez debido a que si bien en Química Farmacéutica es conocido que existen una serie de estrategias generales de síntesis química que eventualmente

pueden permitir la manipulación de la actividad farmacológica de un determinado compuesto activo o la obtención de nuevos compuestos derivados, el empleo de una técnica en particular es producto de un trabajo de laboratorio que significa un desarrollo específico para realizar dicha modificación, sin que ni siquiera ello implique o asegure la efectiva o rápida obtención del producto deseado. A este respecto considero que es bien sabido por una persona versada en la materia que un cambio en la estructura química de un compuesto puede o no resultar beneficiosa para la actividad biológica de dicho compuesto, y que incluso cualquier cambio en la estructura de una molécula puede dar origen a una estructura con propiedades totalmente distintas a las que presente la molécula sin modificar.

Finalmente me permito señalar que en el documento D1 no existe ningún tipo de indicación técnica que le pueda sugerir a la persona medianamente versada en la materia la utilidad de realizar todas las modificaciones estructurales necesarias para llegar a los compuestos de la presente solicitud a partir de los compuestos enseñados en dicha anterioridad, y por lo tanto, dicha persona versada en la materia NO podría haber predicho de ninguna manera la actividad farmacológica mostrada por los novedosos compuestos de la presente invención.

6.2) Consideraciones respecto al documento JP 11343279 (D2)

En términos generales, el documento D2 enseña compuestos que presentan la siguiente estructura química general:



donde,

R^1 = alquilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, COR^6 ó $-\text{NHCO}-(\text{CH}_2)_s-\text{R}^{26}$;

R^2 = H, alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_t-\text{O}-\text{R}^{27}$ ó aralquilo;

R^3 = arileno opcionalmente sustituido, heteroarileno opcionalmente sustituido ó un enlace simple;

R^4 = $-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{N}-$, $-\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$, tetrazolil, piperazinil, piperidinil ó un enlace simple;

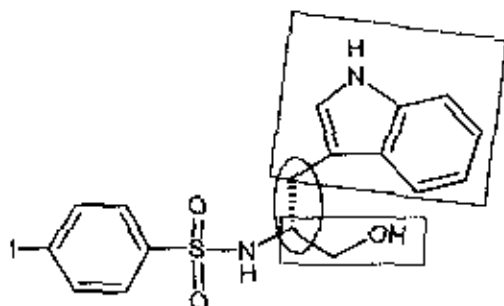
R^5 = arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, aralquilo, heterociclo no aromático ó alquilo oxycarbonilo inferior (alquenilo inferior);

X = $-\text{SR}^7$, $-\text{OR}^8$, $-\text{SCOR}^9$, $-\text{OCOR}^{10}$, $\text{SCO}_2\text{R}^{25}$ ó $-\text{CONHR}^{11}$;

R^8 = H, alquilo inferior ó alquilsulfonilo inferior.

Sin embargo, los compuestos químicos enseñados en el documento D2 no afectan de manera alguna el nivel inventivo de la invención en cuestión por las siguientes razones:

- En primer lugar me permito señalar que el compuesto químico enseñado en el ejemplo 22 del documento D2 (el cual es destacado por el señor Examinador en su Concepto Técnico) se caracteriza estructuralmente porque el carbono alfa adyacente al átomo de nitrógeno de la sulfonamida está enlazado a un grupo hidroxil-etil (recuadro rojo) sustituido con un radical indolil-metil, esto es, con un heterociclo aromático que contiene un átomo de nitrógeno y un grupo $-CH_2-$ no sustituido (recuadro azul):



Compuesto enseñado en el ejemplo 22 del documento D2

Asimismo, dicho compuesto del ejemplo 22 se caracteriza porque el radical indolil-metil presenta estereoquímica "R" sobre el carbono alfa quiral (recuadro verde).

Contrario a lo anterior, en la presente solicitud NO se revelan compuestos que comprendan un radical indolil-metil sobre el carbono alfa adyacente al átomo de nitrógeno de la sulfonamida.

Adicionalmente, en la invención en cuestión tampoco se revelan compuestos que incluyan sobre el carbono alfa de un sustituyente hidroxil-etil un radical conformado por un grupo $-CH_2-$ enlazado a un grupo aromático.

Finalmente, del atento análisis de la materia técnica enseñada en la solicitud de patente en cuestión es claro que la mayoría de los compuestos revelados presentan estereoquímica "S" sobre el carbono alfa adyacente al átomo de nitrógeno de la sulfonamida.

- En relación con lo expuesto en el punto anterior, resulta de gran importancia destacar que la estructura química general enseñada en el documento D2 no proporciona a la persona medianamente versada en la materia ningún tipo de indicación técnica que le sugiera la realización de las modificaciones estructurales necesarias para llegar a los compuestos revelados en la solicitud de patente en cuestión.
- Finalmente y para resaltar lo expuesto en el punto previo, considero de gran importancia aclarar que los compuestos químicos enseñados en el documento D2 se

caracterizan por presentar una actividad biológica completamente diferente a la mostrada por los compuestos revelados en la presente solicitud.

De manera específica me permito destacar que los compuestos enseñados en D2 actúan como inhibidores del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α por sus siglas en inglés) y por lo tanto son útiles en el tratamiento del reumatismo crónico, la enfermedad de Crohn, el lupus eritematoso sistémico, asma, diabetes tipo I y psoriasis.

Por su parte, el solicitante de la invención en cuestión ha demostrado que los novedosos compuestos revelados actúan como inhibidores de gama-secretasa y por lo tanto son útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de Down, el deterioro cognitivo medio, entre otras enfermedades relacionadas con la proteína beta-amiloide.

De lo anterior es evidente que un documento que enseña compuestos inhibidores de TNF- α , -tal como el documento D2-, no le sugiere a la persona medianamente versada en la materia los compuestos revelados en la presente solicitud, esto es, compuestos con actividad inhibitoria de la gama-secretasa.

De conformidad con lo anterior es claro que las enseñanzas del documento D2 no constituyen de manera alguna el punto de partida para que la persona medianamente versada en la materia obtenga los compuestos revelados en la presente solicitud, a menos de que exista una actividad inventiva por parte del solicitante, tal como es evidente que ocurre en el presente caso.

Como consecuencia de lo planteado previamente, me permito manifestar que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter inventivo con respecto a las enseñanzas del documento D2, cumpliendo a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

6.3 Consideraciones con respecto a la combinación de D1 y D2

Tal y como queda claro a partir de lo planteado en los numerales 6.1 y 6.2 del presente memorial, los compuestos enseñados en el documento D2 se caracterizan por presentar una actividad farmacológica completamente diferente a la mostrada por los compuestos enseñados en el documento D1.

Por lo tanto, es evidente que no existe ningún tipo de motivación técnica para que una persona medianamente versada en la materia sugiera la combinación de las enseñanzas de dichas anterioridades como mecanismo para obtener compuestos que sean capaces de inhibir de forma eficiente la actividad de la proteína beta-amiloide.

Pese a lo anterior y por ende, tan sólo en gracia de discusión, me permito señalar que la simple combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 de ninguna manera conduce a que la persona medianamente experta seleccione la combinación particular de grupos químicos sustituyentes que son característicos de los compuestos derivados de fenilsulfonamida de la presente invención, toda vez que, por un lado, dichas anterioridades enseñan un grupo de compuestos químicos considerablemente amplio, y por otro lado, la realización de las modificaciones estructurales necesarias para obtener los compuestos de la solicitud de patente en cuestión a partir de los compuestos enseñados en D1 y D2 de ninguna manera resultan evidentes para la persona medianamente versada en la materia.

Finalmente me permito manifestar que las afirmaciones del señor Examinador en su Concepto Técnico según las cuales *"el problema técnico objetivo de la solicitud presentada queda resuelto comparativamente con lo previamente divulgado en el estado de la técnica, pues sería solucionado fácilmente por el experto en la materia con base en los compuestos divulgados en D1 y D2..."* indican claramente que el análisis de patentabilidad realizado no se enfocó de ninguna manera en el momento en que el solicitante planteó el problema (obtención de nuevos fármacos inhibidores de gama secretasa), sino que realmente se enfocó en la solución dada al problema planteado, razón por la cual debe resultar obvio y/o lógico todo lo revelado en la presente solicitud de patente, dándole mínima importancia al trabajo desplegado y a la capacidad inventiva del solicitante para lograr llegar a la solución del problema planteado, toda vez que, tal y como se ha establecido previamente en el presente memorial, hasta el momento no existía ningún tipo de información técnica que indicara o sugiriera que los compuestos revelados en la presente invención tuvieran una actividad inhibitoria de gama secretasa efectiva.

En vista de todo lo planteado previamente, me permito manifestar que los compuestos químicos revelados en la invención en cuestión presentan un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1, D2 ó la combinación de ambos, y en consecuencia, es claro que la presente solicitud cumple a cabalidad con las disposiciones establecidas en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

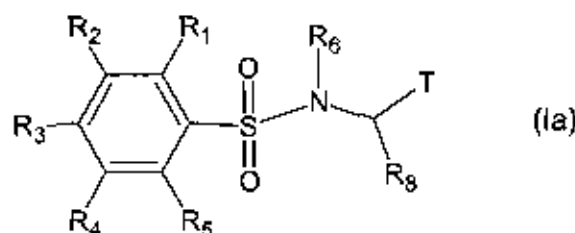
7. CONCLUSIÓN

De conformidad con el análisis técnico realizado a lo largo del presente memorial, considero que en vista de las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, así como de los argumentos técnicos presentados para demostrar el inequívoco carácter inventivo de dicho nuevo capítulo reivindicatorio frente a las enseñanzas de los documentos D1, D2 ó la combinación de ambos, es completamente claro que se han superado la totalidad de las objeciones expuestas por el señor Examinador en contra de la patentabilidad de la presente invención, y por lo tanto, dicha solicitud es merecedora del privilegio de patente solicitado.

8. Anexo al presente memorial me permito presentar una copia del nuevo capítulo reivindicatorio de la presente solicitud (compuesto por 12 reivindicaciones), el cual reemplaza al actualmente presentado y en el que se han realizado las modificaciones previamente mencionadas en el presente memorial.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula Ia:



en donde

R_1 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y O;

R_2 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y $N=N$;

R_3 es seleccionado del grupo consistente de H y halógeno;

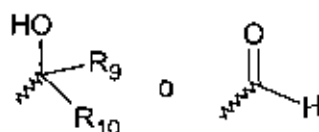
R_4 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, amino y $N=N$;

R_5 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, metoxi, metilo y O;

R_6 es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , 3-fenil-2-propin-1-ilo, CH_2 -cicloalquilo C_3-C_8 , CH_2 -2-furano, $(CH_2)_2SCH_3$ y $(CH_2)_2NHBOC$;

R_8 es seleccionado del grupo consistente de n-propilo, iso-propilo, iso-butilo, n-butilo, t-butilo, butilo sustituido, hexilo opcionalmente sustituido, heptilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 , CH_2 -cicloalquilo C_3-C_8 , CH (alquilo C_1-C_6)-2-furano, $CH(OH)$ -4- SCH_3 -fenilo y $(CH_2)_2-S$ -alquilo C_1-C_6 ;

T es



R_9 y R_{10} son H; o

R_9 es H y R_{10} es seleccionado del grupo consistente de alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , CF_3 , alqueno sustituido con metilo, alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , fenilo sustituido, 1-naftilo, y CH_2CH_2 -1,3-dioxalano; o

R_9 y R_{10} son independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , fenilo, 4-sustituido-fenilo, y 1-naftilo;

En donde:

- (i) cuando R_5 es un metoxi; R_2 es halógeno y R_1 , R_3 y R_4 son H;
- (ii) cuando R_5 es un metilo; R_1 es halógeno y R_2 , R_3 y R_4 son H;
- (iii) cuando R_4 es un amino; R_3 es halógeno y R_1 , R_2 y R_5 son H;
- (iv) cuando R_2 es N=N y R_1 es O; R_2 está enlazado a R_1 para formar un anillo heterocíclico;
- (v) cuando R_4 es N=N y R_5 es O; R_4 está enlazado a R_5 para formar un anillo heterocíclico; y
- (vi) uno o más de R_1 a R_5 es un halógeno;
- (vii) cuando R_3 es halógeno, R_8 es butilo y R_9 y R_{10} son H, al menos uno entre R_1 , R_2 , R_4 y R_5 no es H;

o una sal, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de éste;

en donde adicionalmente:

dicho "alquilo sustituido" comprende un grupo alquilo que tiene uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo conformado por: halógeno, CN, OH, NO_2 , amino, arilo, heterociclilo, alcoxi C_1-C_{10} , ariloxi, alquilcarbonilo C_1-C_{10} , alquilcarboxi C_1-C_{10} , alquilamino C_1-C_{10} y ariltio;

dicho "arilo" es seleccionado del grupo conformado por: fenilo, naftilo, bisfenilo, antrilo, tetrahidronaftilo y fenantrilo;

dicho "fenilo sustituido" comprende un grupo fenilo que tiene uno o mas sustituyentes seleccionados del grupo conformado por: halógeno, CN, OH, NO_2 , amino, alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_8 , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} ,

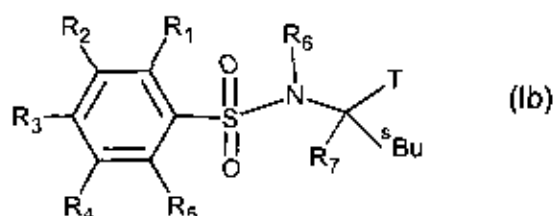
32

alcoxiC₁-C₁₀, ariloxi, alquilarboniloC₁-C₁₀, alquilarboxiC₁-C₁₀, alquilaminoC₁-C₁₀ y ailitio; y,

dicho "heterociclilo" es oxadiazolilo.

2. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo fisiológicamente compatible y un compuesto según la reivindicación 1.

3. Un compuesto de Fórmula Ib:



en donde

R₁ es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y O;

R₂ es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y N=N;

R₃ es seleccionado del grupo consistente de H, bromo, flúor, y yodo;

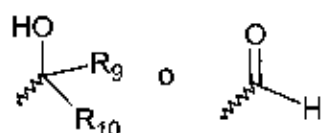
R₄ es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, amino y N=N;

R₅ es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, metoxi, metilo y O;

R₆ es seleccionado del grupo consistente de H, alquiloC₁-C₆, alqueniloC₂-C₆, 3-fenil-2-propin-1-ilo, CH₂-cicloalquiloC₃-C₈, CH₂-2-furano, (CH₂)₂SCH₃ y (CH₂)₂NHBOC;

R₇ es seleccionado del grupo consistente de H, alquiloC₁-C₈ y cicloalquiloC₃-C₈;

T es



R_9 y R_{10} son H; o

R_9 es H y R_{10} es seleccionado del grupo consistente de alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , CF_3 , alquenilo sustituido con metilo, alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo sustituido, 1-naftilo, y $CH_2CH_2-1,3$ -dioxalano; o

R_9 y R_{10} son independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , fenilo, 4-sustituido-fenilo, y 1-naftilo;

en donde:

- (i) cuando R_5 es un metoxi; R_2 es halógeno y R_1 , R_3 y R_4 son H;
- (ii) cuando R_5 es un metilo; R_1 es halógeno y R_2 , R_3 y R_4 son H;
- (iii) cuando R_4 es un amino; R_3 es halógeno y R_1 , R_2 y R_5 son H;
- (iv) cuando R_2 o R_4 es $N=N$; R_1 o R_5 es O, y R_2 o R_4 está enlazado a R_1 o R_5 para formar un anillo heterocíclico; y
- (v) uno o más de R_1 a R_5 es un halógeno;

o una sal, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de éste;

en donde:

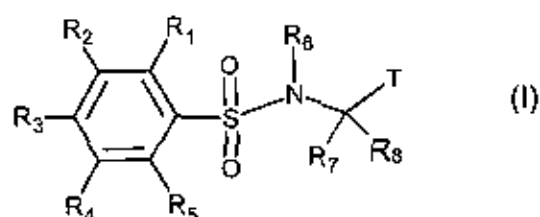
dicho "anillo" es seleccionado del grupo conformado por: fenilo, naftilo, bisfenilo, antrilo, tetrahidronaftilo y fenantrilo;

dicho "fenilo sustituido" comprende un grupo fenilo que tiene uno o mas sustituyentes seleccionados del grupo conformado por: halógeno, CN, OH, NO_2 , amino, alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_6 , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} , ariloxi, alquilcarbonilo C_1-C_{10} , alquilcarboxi C_1-C_{10} , alquilamino C_1-C_{10} y ariltio; y,

dicho "heterociclilo" es oxadiazolilo.

4. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo fisiológicamente aceptable y un compuesto según la reivindicación 3.

5. Un compuesto de Formula I:



en donde

R_1 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y O;

R_2 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y $N=N$;

R_3 es seleccionado del grupo consistente de H y halógeno;

R_4 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, amino y $N=N$;

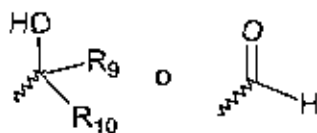
R_5 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, metoxi, metilo y O;

R_6 es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2C_6 , 3-fenil-2-propin-1-ilo, CH_2 -cicloalquilo C_3-C_8 , CH_2 -2-furano, $(CH_2)_2SCH_3$ y $(CH_2)_2NHBOC$;

R_7 es seleccionado del grupo consistente de alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_8 ;

R_8 es seleccionado del grupo consistente de cicloalquilo C_3-C_8 , fenilo, fenilo sustituido, CH_2 -cicloalquilo C_3-C_8 , CH (alquilo C_1-C_6)-2-furano, y $CH(OH)$ -4- SCH_3 -fenilo;

T es



R_9 y R_{10} son H; o

R_9 es H y R_{10} es seleccionado del grupo consistente de alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , CF_3 , alqueno sustituido con metilo, alqueno C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , fenilo sustituido, 1-naftilo, y $CH_2CH_2-1,3$ -dioxalano; o

R_9 y R_{10} son independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , fenilo, 4-sustituido-fenilo, y 1-naftilo;

en donde:

- (i) cuando R_5 es un metoxi; R_2 es halógeno y R_1 , R_3 y R_4 son H;
- (ii) cuando R_5 es un metilo; R_1 es halógeno y R_2 , R_3 y R_4 son H;
- (iii) cuando R_4 es un amino; R_3 es halógeno y R_1 , R_2 y R_5 son H;
- (iv) cuando R_2 es $N=N$ y R_1 es O; R_2 está enlazado a R_1 para formar un anillo heterocíclico; y
- (v) cuando R_4 es $N=N$ y R_5 es O; R_4 está enlazado a R_5 para formar un anillo heterocíclico; y
- (vi) uno o más de R_1 a R_5 es un halógeno;

o una sal, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de éste;

en donde:

dicho "arilo" es seleccionado del grupo conformado por: fenilo, naftilo, bisfenilo, antrilo, tetrahidronaftilo y fenantrilo;

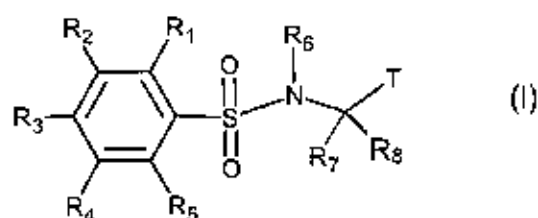
dicho "fenilo sustituido" comprende un grupo fenilo que tiene uno o mas sustituyentes seleccionados del grupo conformado por: halógeno, CN, OH, NO_2 , amino, alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_8 , alqueno C_2-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} , ariloxi, alquilcarbonilo C_1-C_{10} , alquilcarboxi C_1-C_{10} , alquilamino C_1-C_{10} y ariltio; y,

dicho "heterociclilo" es oxadiazolilo.

3627

6. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo fisiológicamente aceptable y un compuesto según la reivindicación 5.

7. Un compuesto de Formula I:



en donde

R_1 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y O;

R_2 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y N=N;

R_3 es seleccionado del grupo consistente de H y halógeno;

R_4 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, amino y N=N;

R_5 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, metoxi, metilo y O; ó

R_1 y R_2 ; R_2 y R_3 ; R_4 y R_5 ; o R_3 y R_4 están fusionados para formar un anillo naftaleno basado en Carbono, con el anillo benceno;

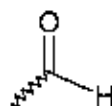
R_6 es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , 3-fenil-2-propin-1-ilo, bencilo, bencilo sustituido, CH_2 -cicloalquilo C_3-C_8 , CH_2 -2-furano, $(CH_2)_2SCH_3$ y $(CH_2)_2NHBOC$;

R_7 es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_8 ;

R_8 es seleccionado del grupo consistente de cicloalquilo C_3-C_8 , fenilo, fenilo sustituido, bencilo, bencilo sustituido, CH_2 -cicloalquilo C_3-C_8 , CH (alquilo C_1-C_6)-2-furano, CH (alquilo C_1-C_6)-4-metoxifenilo, CH (alquilo C_1-C_6)fenilo, y $CH(OH)$ -4- SCH_3 -fenilo; o

R_7 y R_8 están fusionados para formar un anillo saturado con base en carbono;

T es



en donde:

- (i) cuando R_5 es un metoxi; R_2 es halógeno y R_1 , R_3 y R_4 son H;
- (ii) cuando R_5 es un metilo; R_1 es halógeno y R_2 , R_3 y R_4 son H;
- (iii) cuando R_4 es un amino; R_3 es halógeno y R_1 , R_2 y R_5 son H;
- (iv) cuando R_2 es $N=N$ y R_1 es O; R_2 está enlazado a R_1 para formar un anillo heterocíclico;
- (v) cuando R_4 es $N=N$ y R_5 es O; R_4 está enlazado a R_5 para formar un anillo heterocíclico; y
- (vi) cuando cada uno de R_1 , R_2 , R_4 , R_5 y R_6 es H, R_3 es halógeno y R_7 es H, entonces R_8 es alquilo C_5 a C_8 , o R_7 y R_8 están fusionados para formar un anillo saturado basado en carbono;
- (vii) cuando cada uno de R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 es H, y R_1 y R_2 están fusionados para formar un anillo naftaleno basado en carbono, entonces R_8 es seleccionado del grupo consistente de alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo, fenilo sustituido, bencilo, bencilo sustituido, CH_2 -cicloalquilo C_3-C_6 , CH (alquilo C_1-C_6)-2-furano, CH (alquilo C_1-C_6)-4-metoxifenilo; CH (alquilo C_1-C_6)fenilo, y $CH(OH)$ -4- SCH_3 -fenilo;
- (viii) cuando cada uno de R_1 , R_2 , R_4 , R_5 y R_6 es H, y R_3 es halógeno, entonces R_7 y R_8 no son ambos CH_3 ; y
- (ix) al menos uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 es halógeno, a menos que R_1 y R_2 ; R_2 y R_3 ; R_4 y R_5 ; o R_3 y R_4 estén fusionados para formar un anillo naftaleno basado en carbono, con el anillo benceno;

o una sal, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de éste;

en donde:

dicho "arilo" es seleccionado del grupo conformado por: fenilo, naftilo, bisfenilo, antrilo, tetrahidronaftilo y fenantrilo;

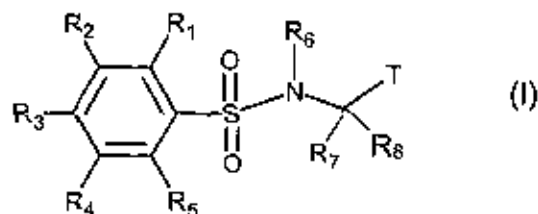
dicho "fenilo sustituido" comprende un grupo fenilo que tiene uno o mas sustituyentes seleccionados del grupo conformado por: halógeno, CN, OH, NO₂, amino, alquiloC₁-C₁₀, cicloalquiloC₃-C₈, alqueniloC₂-C₁₀, alquiniloC₂-C₁₀, alcoxiC₁-C₁₀, ariloxi, alquilcarboniloC₁-C₁₀, alquilcarboxiC₁-C₁₀, alquilaminoC₁-C₁₀ y arilitio;

dicho "bencilo sustituido" comprende un grupo bencilo que tiene sobre el anillo de benceno uno o más sustituyentes seleccionados del grupo conformado por: halógeno, CN, OH, NO₂, amino, alquiloC₁-C₁₀, cicloalquiloC₃-C₈, alqueniloC₂-C₁₀, alquiniloC₂-C₁₀, alcoxiC₁-C₁₀, ariloxi, alquilcarboniloC₁-C₁₀, alquilcarboxiC₁-C₁₀, alquilaminoC₁-C₁₀ y arilitio; y,

dicho "heterociclilo" es oxadiazolilo.

8. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo fisiológicamente aceptable y un compuesto según la reivindicación 7.

9. Un compuesto de Formula I:



en donde,

329/16

R_1 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y O;

R_2 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno y N=N;

R_3 es seleccionado del grupo consistente de H y halógeno;

R_4 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, amino y N=N;

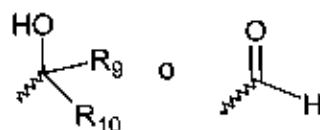
R_5 es seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, metoxi, metilo y O;

ó R_1 y R_2 ; R_2 y R_3 ; R_4 y R_5 ; o R_3 y R_4 están fusionados para formar un anillo naftaleno basado en carbono, con el anillo benceno;

R_6 es seleccionado del grupo consistente de alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , 3-fenil-2-propin-1-ilo, bencilo, bencilo sustituido, CH_2 -cicloalquilo C_3-C_8 , CH_2 -2-furano, $(CH_2)_2SCH_3$ y $(CH_2)_2NHBOC$;

R_7 y R_8 están fusionados para formar un anillo saturado con base en carbono;

T es



R_9 y R_{10} son H; o

R_9 es H y R_{10} es seleccionado del grupo consistente de alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , CF_3 , alqueno sustituido con metilo, alqueno C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , fenilo sustituido, 1-naftilo, y CH_2CH_2 -1,3-dioxalano; o

R_9 y R_{10} son independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , fenilo, 4-sustituido-fenilo, y 1-naftilo;

En donde:

(i) cuando R_5 es un metoxi; R_2 es halógeno y R_1 , R_3 y R_4 son H;

- (ii) cuando R_5 es un metilo; R_1 es halógeno y R_2 , R_3 y R_4 son H;
- (iii) cuando R_4 es un amino; R_3 es halógeno y R_1 , R_2 y R_5 son H;
- (iv) cuando R_2 es N=N y R_1 es O; R_2 está enlazado a R_1 para formar un anillo heterocíclico;
- (v) cuando R_4 es N=N y R_5 es O; R_4 está enlazado a R_5 para formar un anillo heterocíclico; y
- (vi) al menos uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 es halógeno a menos que R_1 y R_2 ; R_2 y R_3 ; R_4 y R_5 ; o R_3 y R_4 estén fusionados para formar un anillo naftaleno basado en carbono, con el anillo benceno;

o una sal, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de éste;

en donde:

dicho "arilo" es seleccionado del grupo conformado por: fenilo, naftilo, bisfenilo, antrilo, tetrahidronaftilo y fenantrilo;

dicho "fenilo sustituido" comprende un grupo fenilo que tiene uno o mas sustituyentes seleccionados del grupo conformado por: halógeno, CN, OH, NO_2 , amino, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, ariloxi, alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alquilcarboxi $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ y ariltio;

dicho "bencilo sustituido" comprende un grupo bencilo que tiene sobre el anillo de benceno uno o más sustituyentes seleccionados del grupo conformado por: halógeno, CN, OH, NO_2 , amino, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, ariloxi, alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alquilcarboxi $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ y ariltio; y,

dicho "heterociclilo" es oxadiazolilo.

31/320

10. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo fisiológicamente aceptable y un compuesto según la reivindicación 9.

11. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1, 3, 5, 7 ó 9, en donde R_3 es halógeno y R_8 es un alquilo C_1-C_6 de estereoquímica S en el átomo de carbono al cual N, T, R_7 y R_8 están unidos; o una sal farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto seleccionado entre:

2-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
 3-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]-1,2,3-benzoxadiazol-7-sulfonamida,
 2-cloro-4-fluoro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
 5-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]-2-metoxibencenosulfonamida,
 2-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]-6-metilbencenosulfonamida,
 3,5-dicloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
 2,4-difluoro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
 2-fluoro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
 N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]naftalen-1-sulfonamida,
 N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]naftalen-2-sulfonamida,
 3-amino-4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
 N-[(1S)-1-bencil-2-hidroxietil]-4-bromo bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-[(1S)-1-ciclohexil-1-(4-hidroxifenil)etil]bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-[(1R)-2-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)etil]bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(1H-indol-2-ilmetil)etil]bencenosulfonamida,
 4-bromo-2,5-difluoro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,

2,5-dibromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
 3,4-dibromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
 2,3-dicloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
 3,4-dicloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
 2,4,5-tricloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
 4-bromo-2,5-difluoro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil] bencenosulfonamida,
 3,4-dicloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]bencenosulfonamida,
 2,4,6-tricloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]bencenosulfonamida,
 3,4-dibromo-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil] bencenosulfonamida,
 3,4-dicloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]bencenosulfonamida,
 2,4,5-tricloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]bencenosulfonamida,
 2,4,6-tricloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-[(1R,2R)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-1,2-dimetilpropil]bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-[1-(hidroximetil)-2-fenilpropil]bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-1,2-dimetilpropil]bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-[1-(hidroximetil)-2-fenilpropil]bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
 N-alil-4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
 N-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
 tero-butil-2-[(4-clorofenil)sulfonyl][(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]amino)etilcarbamato,
 4-cloro-N-(4-clorobencil)-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-(ciclobutilmetil)-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-(3,4-dimetoxibencil)-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-(2-furilmetil)-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,

4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]-N-[2-(metilito)etil]bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]-N-(3-fenilprop-2-inil)bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-(4-metoxifenil)propil]bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-metiloctil]bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-fenilpropil]bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[(1S)-2-etil-1-(hidroximetil)butil]bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[(1S,2R)-2-etil-1-(hidroximetil)-4-metilpentil]bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-metilpentil]bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[(1S,2S)-2-etil-1-(hidroximetil)pentil]bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-4-metil-2-propilpentil]bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-(4-metoxifenil)pentil]bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-propiloctil]bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-fenilpentil]bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilheptil]bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[(1S,2S)-2-etil-1-(hidroximetil)-heptil]bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-pentiloctil]bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-fenilpropil]bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-4-metil-2-fenilpentil]bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-feniloctil]bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil)butil]bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil)-4-metilpentil]bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil)octil]bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2,3-dimetilbutil]bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-isopropiloctil]bencenosulfonamida,
4-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-(4-metoxifenil)propil]bencenosulfonamida,
4-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-metiloctil]bencenosulfonamida,
4-bromo-N-[(1S,2R)-2-etil-1-(hidroximetil)-4-metilpentil]bencenosulfonamida,
4-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-(4-metoxifenil)butil]bencenosulfonamida,
4-bromo-N-[(1S,2R)-2-etil-1-(hidroximetil)octil]bencenosulfonamida,

4-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilpentil]bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-[(1S,2S)-2-etil-1-(hidroximetil)pentil]bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-4-metil-2-propilpentil]bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-propiloctil]bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilheptil]bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)heptil]bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-fenilpropil]bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-fenilbutil]bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil)propil]bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil)butil]bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil)-4-metilpentil]bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-isopropil-4-metilpentil]bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-[(1S,2S)-2-etil-1-(hidroximetil)octil]bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-[(1S,2R)-2-etil-1-(hidroximetil)octil]bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-metil-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-[(1S,2S)-2-etil-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metil-2-feniletil]bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-[1-(hidroximetil)ciclopentil]bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-[(1S)-2-ciclohexil-(hidroximetil)etil]bencenosulfonamida,
 N-[(1S)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-etil]-4-clorobencenosulfonamida,
 4-cloro-N-[(1R)-1-(hidroximetil)-1-metilpropil]bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-[1-(hidroximetil)pentil]bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metil-2-feniletil]bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-[1-(hidroximetil)ciclopentil]bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-[1-(hidroximetil)butil]bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[1-(hidroximetil)butil]bencenosulfonamida,

3-cloro-N-[(1S)-2-ciclohexil-1-(hidroximetil)etil]bencenosulfonamida,
3-cloro-N-[(1R)-1-(hidroximetil)-3-(metiltio)propil]bencenosulfonamida,
3-cloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)propil]bencenosulfonamida,
2-fluoro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]bencenosulfonamida,
2-fluoro-N-[1-(hidroximetil)pentil]bencenosulfonamida,
2-fluoro-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metil-2-feniletile]bencenosulfonamida,
2-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletile]bencenosulfonamida,
2-fluoro-N-[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]bencenosulfonamida,
2-fluoro-N-[1-(hidroximetil)ciclopentile] bencenosulfonamida,
N-[(1S)-2-ciclohexil-1-(hidroximetil)etil]-2-fluorobencenosulfonamida,
2-fluoro-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-[4-(metiltio)fenile]etil]bencenosulfonamida,
2-fluoro-N-[(1S)-1-(hidroxi-1-metiletile]bencenosulfonamida,
N-[(1S)-1-bencil-2-hidroxi-etile]-2-fluorobencenosulfonamida,
2-fluoro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropile]bencenosulfonamida,
4-bromo-N-[1-(hidroximetil)ciclohexile]bencenosulfonamida,
4-bromo-N-[2-(hidroximetil)biciclo[2.2.1]hept-2-ile]bencenosulfonamida,
4-bromo-N-[1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ile]bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[1-(hidroximetil)ciclohexile]bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ile]bencenosulfonamida,
4-cloro-N-(1-ciclobutil-2-hidroxi-1-feniletile]bencenosulfonamida,
4-fluoro-N-[(1S,2S)-1-(1-hidroxi-etile)-2-metilbutile]bencenosulfonamida,
N-[(1S,2S)-1-[ciclopentile(hidroxi)metile]-2-metilbutile]-4-fluorobencenosulfonamida,
4-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropile]octile]bencenosulfonamida,
4-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropile]heptile]bencenosulfonamida,
4-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropile]hexile]bencenosulfonamida,
4-fluoro-N-[(1S,2S)-1-[hidroxi-(2-metilfenile)metile]-2-metilbutile]bencenosulfonamida,
4-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-1-[(1S)-1-metilpropile]butile]bencenosulfonamida,

4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)-3-butenil)bencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)-4-pentenil)bencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)butil)bencenosulfonamida,
 N-((1S,2S)-1-[(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil)-4-fluorobencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-4-metil-1-((1S)-1-((1S)-1-metilpropil)-3-pentenil)bencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-3-metil-1-((1S)-1-metilpropil)-3-butenil)bencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi-(4-metoxifenil)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
 N-((1S)-4-(1,3-diòxan-2-il)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)butil)-4-fluorobencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)-5-hexenil)bencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi-[4-(metilsulfanil)fenil]metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
 N-((1S,2S)-1-[[4-(dimetilamino)fenil](hidroxi)metil]-2-metilbutil)-4-fluorobencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi-(1-naftil)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-((1S,2S)-1-(1-hidroxietil)-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-((1S,2S)-1-[ciclopentil(hidroxi)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)heptil)bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)hexil)bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-1-((1S)-1-metilpropil)butil)bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-4-metil-1-((1S)-1-metilpropil)pentil)bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)-3-butenil)bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)-4-pentenil)bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)butil)bencenosulfonamida,

337
27/6

4-bromo-N-((1S,2S)-1-[(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,

4-bromo-N-((1S,2S)-1-[(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,

4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-4-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-pentenil)bencenosulfonamida,

4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil)bencenosulfonamida,

4-bromo-N-((1S,2S)-1-[hidroxi(4-metoxifenil)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,

4-bromo-N-((1S,3E)-2-hidroxi-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-pentenil)bencenosulfonamida,

4-bromo-N-((1S)-4-(1,3-dioxan-2-il)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)bencenosulfonamida,

4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-5-hexenil)bencenosulfonamida,

4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-pentinil)bencenosulfonamida,

4-bromo-N-((1S,2S)-1-(hidroxi-[4-(metilsulfanil)fenil]metil)-2-metilbutil)bencenosulfonamida,

4-bromo-N-((1S,2S)-1-[4-(dimetilamino)fenil](hidroxi)metil)-2-metoxibutil)bencenosulfonamida,

4-cloro-N-((1S,2S)-1-formil-2-metilbutil)bencenosulfonamida,

4-cloro-N-((1S,2S)-1-(1-hidroxietil)-2-metilbutil)bencenosulfonamida,

4-cloro-N-((1S,2S)-1-[ciclopentil(hidroxi)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,

4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]octil)bencenosulfonamida,

4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]heptil)bencenosulfonamida,

4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]hexil)bencenosulfonamida,

4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)bencenosulfonamida,

4-cloro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi(2-metilfenil)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,

4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)bencenosulfonamida,

38

4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-4-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]pentil)bencenosulfonamida,
4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil-3-butenil]bencenosulfonamida,
4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-pentenil)bencenosulfonamida,
4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)bencenosulfonamida,
4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)bencenosulfonamida,
4-cloro-N-((1S,2S)-1-[(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
4-cloro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi(4-metoxifenil)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
4-cloro-N-((1S)-4-(1,3-dioxan-2-il)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)bencenosulfonamida,
4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-5-hexenil)bencenosulfonamida,
4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-pentinil)bencenosulfonamida,
4-cloro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi[4-(metilsulfanil)fenil]metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
4-cloro-N-((1S,2S)-1-[4-(dimetilamino)fenil](hidroxi)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
4-cloro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi-(1-naftil)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
3-cloro-N-((1S,2S)-1-(1-hidroxietil)-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
3-cloro-N-((1S,2S)-1-[ciclopentil(hidroxi)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]octil)bencenosulfonamida,
3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]heptil)bencenosulfonamida,
3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]hexil)bencenosulfonamida,
3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)bencenosulfonamida,
3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)bencenosulfonamida,
3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-4-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]pentil)bencenosulfonamida,
3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil)bencenosulfonamida,
3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-pentenil)bencenosulfonamida,
3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)bencenosulfonamida,

3-cloro-N-((1S,2S)-1-[(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-4-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-pentenil)bencenosulfonamida,
3-cloro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi(4-metoxifenil)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
3-cloro-N-((1S)-4-(1,3-dioxan-2-il)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)bencenosulfonamida,
3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-5-hexenil) bencenosulfonamida,
3-cloro-N-((1S,2S)-1-{hidroxi[4-(metilsulfanil)fenil]metil}-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
N-((1S,2S)-1-[ciclopentil(hidroxi)metil]-2-metilbutil)-2-fluorobencenosulfonamida,
2-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]octil)bencenosulfonamida,
2-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]heptil)bencenosulfonamida,
2-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]hexil)bencenosulfonamida,
2-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil) bencenosulfonamida,
2-fluoro-N-((1S,2S)-1-[(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
N-((1S,2S)-1-[(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil)-2-fluorobencenosulfonamida,
2-fluoro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi(4-metoxifenil)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
N-((1S)-4-(1,3-dioxan-2-il)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)-2-fluorobencenosulfonamida,
4-bromo-N-((1S,2S)-1-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-2-pentilheptil)bencenosulfonamida,
4-bromo-N-((1S)-2-butil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]hexil)bencenosulfonamida,
4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-4-isobutil-4-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]pentil)bencenosulfonamida,
4-bromo-N-((1S,2S)-1-[hidroxi(difenil)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,

340

N-((1S)-2-alil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-pentenil)-4-bromobencenosulfonamida,
 4-bromo-N-((1S)-2-etil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil) bencenosulfonamida,
 N-((1S,2S)-1-[bis(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil)-4-bromobencenosulfonamida,
 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-2-isopropenil-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil)bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-((1S,3E)-2-hidroxi-3-metil-2-[(1E)-1-metil-1-propenil]-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-pentenil)bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-((1S)-2-(3-butenil)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-5-hexenil)bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-((1S,2S)-1-{hidroxi[di(1-naftil)]metil}-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-((1S)-2-hexil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]octil)bencenosulfonamida,
 N-((1S)-2-butil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]hexil)-4-clorobencenosulfonamida,
 4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-2-isobutil-4-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]pentil)bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi(difenil)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
 N-((1S)-2-alil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-pentenil)-4-clorobencenosulfonamida,
 4-cloro-N-((1S)-2-etil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-2-isopropenil-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil)bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-((1S,2S)-1-{hidroxi[bis(4-metoxifenil)]metil}-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-((1S,3E)-2-hidroxi-3-metil-2-[(1E)-1-metil-1-propenil]-1-[(1S)-1-metilpropil]-1-pentenil)bencenosulfonamida,
 N-((1S)-2-(3-butenil)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-5-hexenil)-4-clorobencenosulfonamida,
 4-cloro-N-((1S,2S)-1-{hidroxi[di(1-naftil)]metil}-2-metilbutil) bencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-((1S,2S)-1-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metilbutil)bencenosulfonamida,

4-fluoro-N-((1S)-2-hexil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]octil)bencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-2-pentilheptil)bencenosulfonamida,
 N-((1S)-2-butil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]hexil)-4-fluorobencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-2-isopropil-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)bencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-2-isobutil-4-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]pentil)bencenosulfonamida,
 N-((1S)-2-alil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-pentenil)-4-fluorobencenosulfonamida,
 N-((1S)-2-etil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)-4-fluorobencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-2-isopropenil-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil)bencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-((1S,2S)-1-{hidroxi[bis(4-metoxifenil)metil]-2-metoxibutil)bencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-((1S,3E)-2-hidroxi-3-metil-2-[(1E)-1-metil-1-propenil]-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-pentenil)bencenosulfonamida,
 N-((1S)-2-(3-butenil)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-5-hexenil)-4-fluorobencenosulfonamida,
 N-((1S,2S)-1-[bis[4-(dimetilamino)fenil](hidroxi)metil]-2-metilbutil)-4-fluorobencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-((1S,2S)-1-{hidroxi[di(1-naftil)]metil}-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-((1S)-2-hexil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]octil)bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-2-pentilheptil)bencenosulfonamida,
 N-((1S)-2-butil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]hexil)-3-clorobencenosulfonamida,
 3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-2-isobutil-4-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]pentil)bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi(difenil)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,

342
~~342~~

N-((1S)-2-alil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-pentenil)-3-clorobencenosulfonamida,
3-cloro-N-((1S)-2-etil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)bencenosulfonamida,
N-((1S,2S)-1-[bis(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil)-3-clorobencenosulfonamida,
3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-2-isopropenil-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil)bencenosulfonamida,
3-cloro-N-((1S,2S)-1-{hidroxi[bis(4-metoxifenil)]metil}-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
3-cloro-N-((1S,3E)-2-hidroxi-3-metil-2-[(1E)-1-metil-1-propenil]-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-pentenil)bencenosulfonamida,
N-((1S)-2-(3-butenil)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-5-hexenil)-3-clorobencenosulfonamida,
2-fluoro-N-((1S)-2-hexil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]octil)bencenosulfonamida,
2-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-2-pentilheptil)bencenosulfonamida,
2-fluoro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi(difenil)meil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
N-((1S)-2-alil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]hexil)-4-pentenil)-2-fluorobencenosulfonamida,
N-((1S)-2-etil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)-2-fluorobencenosulfonamida,
N-((1S,2S)-1-[bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil)-2-fluorobencenosulfonamida,
N-((1S,2S)-1-[bis(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil)-2-fluorobencenosulfonamida,
2-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-2-isopropenil-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil)bencenosulfonamida,
2-fluoro-N-((1S,2S)-1-{hidroxi[bis(4-metoxifenil)]metil}-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
2-fluoro-N-((1S,3E)-2-hidroxi-3-metil-2-[(1E)-1-metil-1-propenil]-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-pentenil)bencenosulfonamida,
N-((1S)-2-(3-butenil)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-5-hexenil)-2-fluorobencenosulfonamida,

4-cloro-N-((1S)-1-ciclohexil-2-hidroxietil]bencenosulfonamida,
4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-feniletíl]bencenosulfonamida,
4-cloro-N-((1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]bencenosulfonamida,
4-bromo-N-((1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]bencenosulfonamida,
4-yodo-N-((1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil] bencenosulfonamida, y
4-cloro-N-((1S)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil] bencenosulfonamida;

o una sal, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de éstos.

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International BureauD1344
2/23

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : C07C 311/21, 323/41, C07D 211/24, 311/20, 207/08, 277/06, 295/12, A61K 31/18, A61P 25/00		A1	(11) International Publication Number: WO 00/50391
(21) International Application Number: PCT/US03/04560		(43) International Publication Date: 31 August 2000 (31.08.00)	
(22) International Filing Date: 22 February 2000 (22.02.00)		(71) Applicants (for all designated States except US): MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US). BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; Route 206, Princeton, NJ 08543, P.O. Box 4000 (US).	
(30) Priority Data: 60/121,906 26 February 1999 (26.02.99) US 60/122,746 26 February 1999 (26.02.99) US 60/122,748 26 February 1999 (26.02.99) US 60/130,994 23 April 1999 (23.04.99) US 60/130,995 23 April 1999 (23.04.99) US		(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): SMITH, David, W. [US/US]; 29 Beckman Place, Madison, CT 06443 (US). MUNOZ, Benito [CA/US]; 10741 Frank Daniels Way, San Diego, CA 92131 (US). SRINIVASAN, Kumar [IN/US]; Apartment #604, 5107 S. Blackstone Avenue, Chicago, IL 60615 (US). BERGSTROM, Carl, P. [US/US]; 21 Paper Mill Drive, Madison, CT 06443 (US). CHATURVEDULA, Prasad, V. [US/US]; 190 Lancaster Way, Cheshire, CT 06430 (US). DESHPANDE, Milind, S. [US/US]; 18 Devonshire Lane, Madison, CT 06443 (US). KEAVY, Daniel, J. [US/US]; 286 Route 81, Killingworth, CT 06419 (US). LAU, Wai, Yu [-/US]; Apartment C20, 657 East Main Street, Meriden, CT 06450 (US). PARKER, Michael, F. [US/US]; 45 Brainard Hill Road, Higganum, CT 06441 (US). SLOAN, Charles, P. [CA/US]; 419 Ward Street, Wallingford, CT 06492 (US). WALLACE, Owen, B. [IE/US]; 19 Lyle Drive, Madison, CT 06443 (US). WANG, Henry, Hui [CN/US]; 837A Long Hill Road, Middletown, CT 06457 (US).	
(63) Related by Continuation (CON) or Continuation-in-Part (CIP) to Earlier Applications US 60/121,906 (CIP) Filed on 26 February 1999 (26.02.99) US 60/122,746 (CIP) Filed on 26 February 1999 (26.02.99) US 60/122,748 (CIP) Filed on 26 February 1999 (26.02.99) US 60/130,994 (CIP) Filed on 23 April 1999 (23.04.99) US 60/130,995 (CIP) Filed on 23 April 1999 (23.04.99)		(74) Agent: REITER, Stephen, E.; Gray Cary Ware & Freidenrich LLP, Suite 1600, 4365 Executive Drive, San Diego, CA 92121 (US).	
		(81) Designated States: AB, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
		Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.	

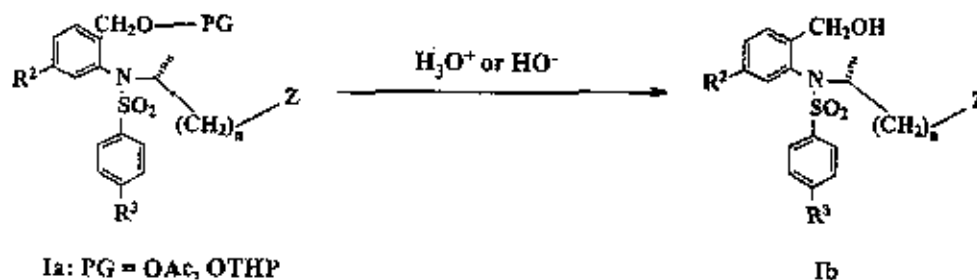
(54) Title: **NOVEL SULFONAMIDE COMPOUNDS AND USES THEREOF**

(57) Abstract

In accordance with the present invention, there is provided a novel class of sulfonamide compounds. Compounds of the invention contain a core sulfonamide group. Variable moieties connected to the sulfur atom and nitrogen atom of the sulfonamide group include substituted or unsubstituted hydrocarbyl moieties, substituted or unsubstituted heterocyclic moieties, polycyclic moieties, halogen, alkoxy, ether, ester, amide, sulfonyl, sulfonamidyl, sulfide, carbamate, and the like. Invention compounds are capable of a wide variety of uses. For example sulfonamide compounds can act to modulate production of amyloid β protein and are useful in the prevention or treatment of a variety of diseases. Pharmaceutical compositions containing invention compounds are also provided. Such compositions have wide utility for the prevention or treatment of a variety of diseases.

In Scheme 514b, products (Ia) can be obtained starting with intermediate compound (II). Products (Ia) can be formed directly from intermediate compound (II) by reaction with nucleophilic heterocyclics. Alternatively, intermediate compound (II) can be converted into compounds (X and XI), which can then be used to produce products (Ia) as shown in Scheme 2.

Scheme 514c shows preparation of Formula I products wherein R¹ is -CH₂OH.

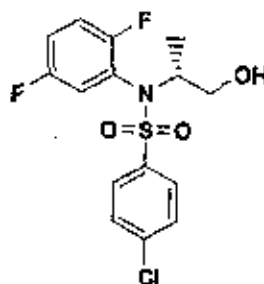


In Scheme 514c, cleavage of acetyl or tetrahydropyran groups from compounds of Formula Ia provide Formula Ib products wherein R¹ is -CH₂OH.

EXAMPLE 515

In the following examples, intermediate alcohols were prepared via a Mitsunobu reaction between a secondary sulfonamide and a commercially available TBDMS protected chiral diol, followed by HF deprotection as described herein.

4-chloro-N-(2,5-difluorophenyl)-N-[(R)-1-methyl-2-hydroxyethyl]benzenesulfonamide



Yield=70%; Colorless viscous oil: IR (neat, CH₂Cl₂) 1504, 1346, 1164, 1093, 755, 625 cm⁻¹; MS (ESI+), 362 (M+H)⁺.

346
345

test compound continues for approximately 16 hours at which time aliquots of medium from each well are removed and assayed for amyloid β .

ELISA is carried out by methods known in the art (see, e.g., Haass *et al.*, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Harlow and Lane, Editors, Cold Spring Harbor Press, 1988) The capture antibody is typically a mouse monoclonal (IgG1/k β -APPa) which recognizes the carboxyl terminal epitope of amyloid β . The specificity of the capture antibody insures measurement of amyloid β without interference from other secreted APP fragments that share amino acid sequence (amyloid β 1-16) homology with amyloid β but lack the carboxy-terminal region. The detecting antibody is typically an affinity-purified rabbit polyclonal antibody that is specific for the amino terminus of amyloid β .

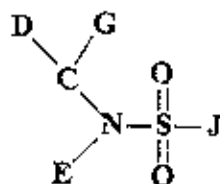
10 Results from test compounds are compared to results obtained when cells are treated with control agents. Amyloid β levels are determined by comparison to a standard curve obtained by subjecting a range of known amounts of amyloid β to the ELISA.

A compound is identified as "active" when it inhibits cellular production of amyloid β relative to levels in control samples by at least 50% at the initial tested concentration without significant cytotoxicity. Active compounds are then assayed in dose-response experiments to determine the lowest dose of compound necessary for inhibition of amyloid β production. The results obtained when invention compounds are subjected to the above described assay results are summarized in Table B. In the table, an inhibitory concentration (IC_{50}) of less than or equal to 25 nM is represented by +++++; 50nM $\geq IC_{50}$ > 25 nM, by ++++; 100 nM $\geq IC_{50}$ > 50 nM, by +++; 500 nM $\geq IC_{50}$ > 100 nM, by ++; IC_{50} > 500 nM is represented by +. Compounds which did not display measurable activity in this assay are represented by -.

397
2/26

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound having the structure:



- 5 and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein:

D is hydrogen, substituted or unsubstituted hydrocarbyl, substituted or unsubstituted heterocycle optionally having one or more double bonds, halogen, alkoxyl, ester, amide, or

D and G, taken together, form a substituted or unsubstituted cyclic moiety; and

- 10 E, is hydrogen, substituted or unsubstituted hydrocarbyl, substituted or unsubstituted heterocycle optionally having one or more double bonds, alkoxyl, amide, sulfonyl, sulfonamidyl, sulfide or alkoxyl; or

J and E, taken together, form a substituted or unsubstituted cyclic moiety; and

- 15 G, when not part of a cyclic moiety including D, is substituted or unsubstituted hydrocarbyl, substituted or unsubstituted heterocycle optionally having one or more double bonds, amine, amide, ester, ether or carbamate; or

J, when not part of a cyclic moiety including E, is substituted or unsubstituted hydrocarbyl, heterocycle optionally having one or more double bonds.

2. The compound of claim 1, wherein:

20 D is H or lower alkyl;
E, G and J are independently substituted or unsubstituted aromatic.

3. The compound of claim 1, wherein:

25 E, G and J are independently substituted or unsubstituted 5-, 6- or 7-membered aromatic.

4. The compound of claim 3, wherein:

E, G and J are independently substituted or unsubstituted aryl.

348
DZ
2/2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-343279

(43) 公開日 平成11年(1999)12月14日

(51) Int.Cl. ⁴	識別記号	F I	
C 0 7 C 323/58		C 0 7 C 323/58	
A 6 1 K 31/00	6 0 1	A 6 1 K 31/00	6 0 1
	6 0 8		6 0 3
	6 0 7		6 0 7
	6 0 9		6 0 9
審査請求 未請求 請求項の数17 O L (全 37 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平11-69892	(71) 出願人	000001926 塩野義製薬株式会社
(22) 出願日	平成11年(1999)3月16日		大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号
(31) 優先権主張番号	特願平10-65040	(72) 発明者	渡邊 文彦
(32) 優先日	平10(1998)3月16日		奈良県北葛城郡上牧町友が丘2-5-22
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(72) 発明者	浜名 洋
			大阪府大阪狭山市大野台1-12-7
		(72) 発明者	鈴木 隆二
			奈良県生駒郡平群町緑ヶ丘3-1-21
		(72) 発明者	横木 博茂
			京都府京田辺市大住ヶ丘5-12-10
		(74) 代理人	弁理士 山内 秀晃

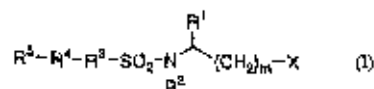
(54) 【発明の名称】 スルホンアミド誘導体およびそれらを含むTNF- α 産生抑制剤

(57) 【要約】

【課題】 TNF- α の産生抑制作用を有する化合物を提供する。

【解決手段】 一般式 (I) :

【化1】



(式中、R¹は置換されていてもよいヘテロアリアルルキル等、R²は水素原子等、R³は置換されていてもよいアリーレン等、R⁴は単結合等、R⁵は置換されていてもよいアリアル等、Xは-S-COR⁵等、mは1または2)で表される化合物、およびTNF- α 産生抑制剤。

349
10

* NOTICES *

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

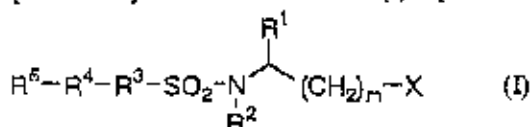
2.*** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

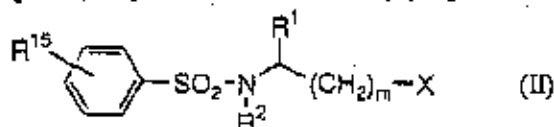
[Claim 1]General formula (I) : [Formula 1]



The low-grade alkyl by which R^1 may be replaced among [type, the aryl which may be replaced, The aralkyl which may be replaced, the heteroaryl which may be replaced, Heteroarylalkyl, $-COR^6$ (R^6 is low-grade alkyloxy or the amino which may be replaced) which may be replaced, or $-NHCO-(CH_2)_s-R^{26}$ (the inside of a formula, and s -- the integer of 0-1.) Hydroxy ** low-grade alkyl or aryl; R^2 R^{26} A hydrogen atom, Low-grade alkyl and $-(CH_2)_t-O-R^{27}$ or an aralkyl (among a formula) The arylene by which hydrogen atom or tetrahydropyranyl; R^3 may be replaced [t] for the integer of 1-4, and R^{27} , Hetero arylene [which may be replaced], or single bond; R^4 , $(CH_2)_n$, $-CH=CH-$, $-C^*C-$, $-CO-$, $-CO-NH-$, $-N=N-$, $-N(R^A)-$, $-NH-CO-NH-$, and $-NH-CO-$, $-O-$, $-S-$, $-SO_2NH-$, $-SO_2-NH-N=CH-$, tetrazolediyl, piperazinediyl, piperidinediyl, or a single bond (n -- 1 or 2.) R^A -- a hydrogen atom -- or low-grade -- alkyl; R^5 , The aryl which may be replaced, the heteroaryl which may be replaced, The alkyl, the aralkyl, aralkyloxy and non-aromatic heterocycle which may be replaced, or low-grade alkyloxy carbonyl low-grade alkenyl; X , $-SR^7$, $-OR^8$, $-SCOR^9$, $-OCOR^{10}$, $-SCO_2R^{25}$ or $-SCONHR^{11}$ (R^7 -- a hydrogen atom.) Low-grade alkyl, aryl, heteroaryl, non-aromatic heterocycle, the aralkyl that may be replaced, $(CH_2)_p-SR^{12}$ or $(CH_2)_q-COR^{13}$ (R^{12} -- a hydrogen atom or low-grade alkyl.) R^{13} Low-grade alkyl and hydroxy ** or low-grade alkyloxy, p Reach and integer; R^8 of 1-3 q A hydrogen atom, low-

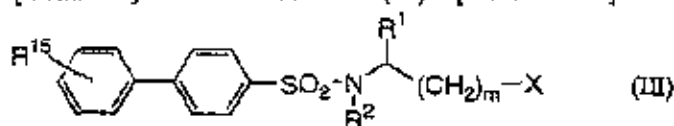
grade alkyl, Low-grade alkyl sulfonyl; R^9 and R^{10} Or low-grade alkyl, aryl, heteroaryl, or -
 $(CH_2)_r-OR^{14}$ (as for R^{14} , hydrogen atom or aralkyl, and r are integers of 0-3); R^{11} , and R^{25} -
 - low-grade alkyl; $m = 1$ or 2 ; -- however, When methyl or not aminocarbonyl but R^3 is a
 single bond, R^1 , The compound shown by} whose R^4 is the aryl in which a single bond and
 R^5 may be replaced, or heteroaryl which may be replaced, its optically active substance,
 the salts which are permitted on those medicine manufacture, or those hydrates.

[Claim 2] General formula (II) : [Formula 2]



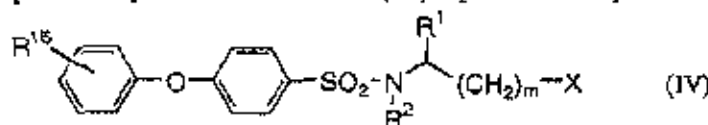
(The above, the meaning, and R^{15} among a formula R^1 , R^2 , m , and X) A hydrogen atom, $\neq$
 low-grade alkyl, low-grade alkoxy, halogen for halo low-grade alkyl, however R^1 are not
 methyl or aminocarbonyl. The compound shown, its optically active substance, the salts
 which are permitted on those medicine manufacture, or those hydrates.

[Claim 3] General formula (III) : [Formula 3]



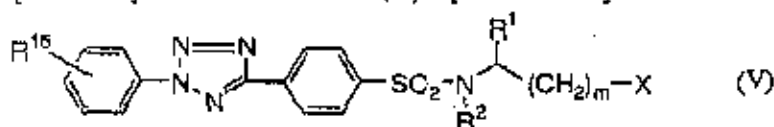
(the above, the meaning, however R^1 are not methyl or aminocarbonyl R^1 , R^2 , R^{15} , m , and
 X among a formula.) -- the compound shown, its optically active substance, the salts which
 are permitted on those medicine manufacture, or those hydrates.

[Claim 4] General formula (IV) : [Formula 4]



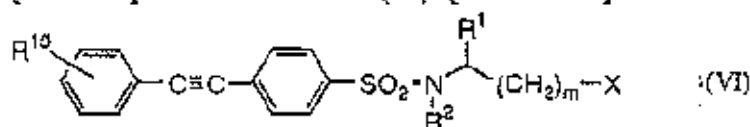
(the above, the meaning, however R^1 are not methyl or aminocarbonyl R^1 , R^2 , R^{15} , m , and
 X among a formula.) -- the compound shown, its optically active substance, the salts which
 are permitted on those medicine manufacture, or those hydrates.

[Claim 5] General formula (V) : [Formula 5]



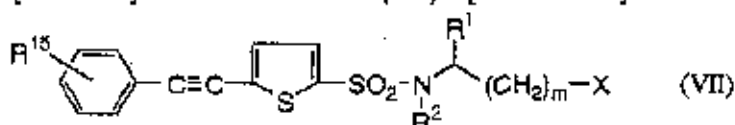
(-- the compound in which R^1 , R^2 , R^{15} , m , and X are shown by the above and the meaning)
 among a formula, its optically active substance, the salts which are permitted on those
 medicine manufacture, or those hydrates.

[Claim 6]General formula (VI) : [Formula 6]



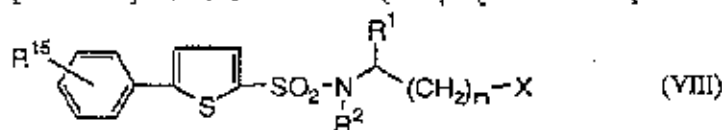
(-- the compound in which R^1 , R^2 , R^{15} , m , and X are shown by the above and the meaning) among a formula, its optically active substance, the salts which are permitted on those medicine manufacture, or those hydrates.

[Claim 7]General formula (VII) : [Formula 7]



(-- the compound in which R^1 , R^2 , R^{15} , m , and X are shown by the above and the meaning) among a formula, its optically active substance, the salts which are permitted on those medicine manufacture, or those hydrates.

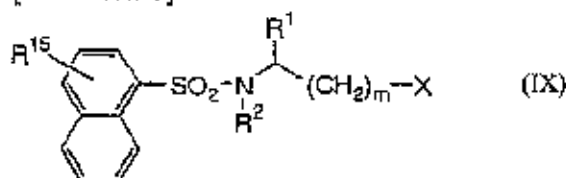
[Claim 8]General formula (VIII) : [Formula 8]



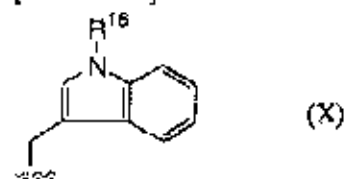
(-- a compound in which R^1 , R^2 , R^{15} , m , and X are shown by the above and the meaning) among a formula, its optically active substance, salts which are permitted on those medicine manufacture, or those hydrates.

[Claim 9]General formula (IX)

[Formula 9]



(-- the compound in which R^1 , R^2 , R^{15} , m , and X are shown by the above and the meaning) among a formula, its optically active substance, the salts which are permitted on those medicine manufacture, or those hydrates.

[Claim 10] R^1 is formula (X) : [Formula 10]

37/11

(-- the compound according to any one of claims 1 to 9 in which R^{16} is shown by hydrogen atom or low-grade alkyl) among a formula, its optically active substance, the salts which are permitted on those medicine manufacture, or those hydrates.

[Claim 11]The compound according to any one of claims 1 to 10 whose m is 1 and whose X is $-\text{SCOCH}_3$ and $-\text{SCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ or $-\text{SCOCH}_2\text{CH}_3$, its optically active substance, salts which are permitted on those medicine manufacture, or those hydrates.

[Claim 12]The compound according to any one of claims 1 to 11 whose R^2 is a hydrogen atom or methyl, its optically active substance, salts which are permitted on those medicine manufacture, or those hydrates.

[Claim 13]The compound according to any one of claims 1 to 12 whose carbon atom which adjoins R^1 is R arrangement, salts which are permitted on those medicine manufacture, or those hydrates.

[Claim 14]Low-grade alkyl by which R^1 may be replaced, aryl which may be replaced, The compound according to any one of claims 1 to 13 which is an aralkyl which may be replaced, heteroaryl which may be replaced, or heteroarylalkyl which may be replaced, salts which are permitted on those medicine manufacture, or those hydrates.

[Claim 15]A medicinal composition which contains the compound according to any one of claims 1 to 14 as an active principle.

[Claim 16]A TNF-alpha production depressant which contains the compound according to any one of claims 1 to 14 as an active principle.

[Claim 17]A remedy of an autoimmune disease which contains the compound according to any one of claims 1 to 14 as an active principle.

[Translation done.]

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado

✓ **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Apoderado

ASUNTO	Radicación	05-000582
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	12863
	Folios	15

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

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

No. Sol. Internacional PCT/US03/18198

Fecha de Presentación Interna. 09 de Junio de 2003

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: 37 a 141 como se radicó inicialmente

Reivindicaciones: Folios 142 a 170 como se radicó inicialmente
Folios 230 a 253 modificadas
Folios 260 a 283 modificadas
Folios 319 a 342 modificadas

Prioridad: Folios: 1
11 de Junio de 2002, US, 60/387,690

Respuesta del solicitante: Folios 314 a 318

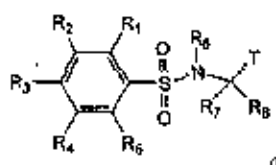
2. Análisis de la Prioridad

La fecha de prioridad del 11 de Junio de 2002 y su correspondiente documento, son aceptados para el estudio de patentabilidad.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: **"FENILSULFONAMIDAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE LA PRODUCCIÓN DE BETA AMILOIDES"** Folio 1.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en compuestos moleculares pequeños que inhiben la producción de beta amiloide, sus usos y métodos de tratamiento de fórmula I:



El problema planteado en esta solicitud es obtener compuestos útiles como inhibidores de la producción β amiloides.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de fórmula I, la y Ib y sus composiciones farmacéuticas.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC): C07D307/14; A61K31/18; A61K31/335; A61K31/34; A61K31/341; A61K31/357; A61K31/4045; A61K31/4245; A61K31/655

4. De la solicitud de Patente

Descripción (artículo 28 D. 486)

No se encuentran sustentadas mediante ejemplos en la descripción, las sustituciones entre otras para R_6 . Sólo se evidencian los reemplazos, cuando es alquilo o alquénilo.

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 1 se refiere a que R_1 o R_5 , es seleccionado del grupo O, sobre el anillo del benceno, sin ser claro en cuanto a su correspondencia con una sal o a otro grupo que contiene oxígeno.

La reivindicación 1 se refiere por ejemplo en (v) a un anillo heterocíclico el cual de acuerdo a lo enunciado adelante corresponde a un oxadiazilo, por lo tanto

La reivindicación 1 no es clara cuando se refiere a los sustituyentes R_1 a R_5 como hidrógeno y en (vi) (Folio 106) se refiere a uno o más de R_1 a R_5 es halógeno.

En las reivindicaciones de compuestos, cuando el solicitante se refiere a: *en donde adicionalmente*, y donde caracteriza las sustituciones; se le sugiere al solicitante dejarlo de forma precisa en las reivindicaciones donde corresponde dicha sustitución, con el fin que no queden de forma general y amplia

Las reivindicaciones 3, 5, 7, y 9 se encuentran de forma independiente de la reivindicación 1, se sugiere dejar bajo un mismo concepto inventivo con sus correspondientes dependencias.

La reivindicación 11 de composición farmacéutica se encuentra caracterizada por los elementos esenciales de un compuesto.

El solicitante modificó el capítulo reivindicatorio en sus sustituciones, sin embargo los compuestos de la reivindicación 12, no se encuentran descritos por la fórmula de la reivindicación 1.

5. Determinación del Estado de la Técnica

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

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 11 de Junio de 2002

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 11/06/2002 se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 00/50391	"Novel sulfonamide compounds and uses thereof"	31/08/2000
D2	JP 11343279	"Sulfonamide derivative and TNF-alfa production inhibitor containing the same"	14/12/1999

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

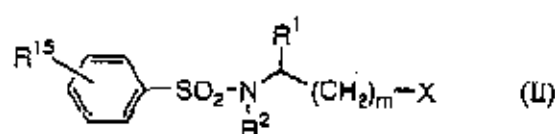
Novedad (artículo 16 D486)

1) Respecto a la solicitud en estudio:

La reivindicación 12 de la solicitud presentada se refiere entre otros al compuesto 15 como *N*-[(1*S*)-1-bencil-2-hidroxietil]-4-bromobencensulfonamida

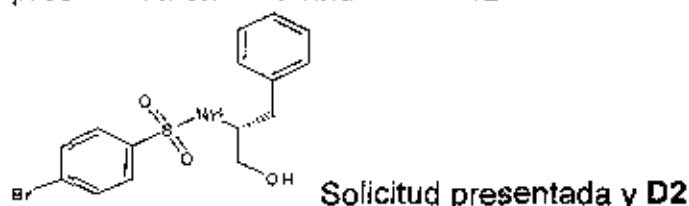
2) Respecto al estado de la Técnica:

D2 enseña previamente el compuesto de fórmula general II, derivado de sulfonamida útil para el tratamiento de enfermedades autoinmunes (Ver reivindicación 2)



Donde R^1 , de acuerdo con la reivindicación 1; puede ser alquilo, arilo, aralquilo y donde R^{15} puede ser además un átomo de hidrógeno, un halógeno entre otros (Ver reivindicación 2)

Al realizar los reemplazos sugeridos el compuesto que se obtiene es el *N*-[(1*S*)-1-bencil-2-hidroxietil]-4-bromobencensulfonamida, el cual corresponde al compuesto 15 de la solicitud presentada en la reivindicación 12.

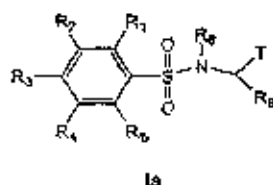


Por lo tanto los compuestos con las sustituciones R_1 a R_5 cuando es hidrógeno, R_6 es hidrógeno, T es etilhidroxi y R_8 es aralquilo en la fórmula de la solicitud presentada; no se consideran nuevos pues se encontraban previamente divulgados en el estado de la técnica.

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

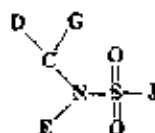
1) Respecto a la solicitud en estudio:

La reivindicación 1a de la solicitud presentada se refiere a un compuesto de fórmula 1a:

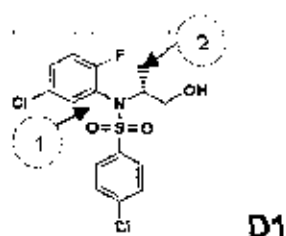


2) Respecto al estado de la Técnica:

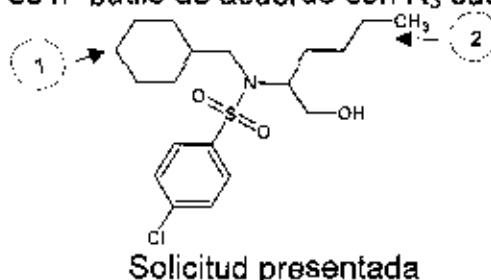
D1 es el estado más cercano de la técnica pues enseña un compuesto de sulfonamida de fórmula I, los cuales pueden modular la actividad β -amiloide (Ver resumen):



D1 describe por ejemplo el compuesto 527, con la estructura:



En la solicitud presentada se obtiene el siguiente compuesto cuando R^6 es un CH_2 -cicloalquilo- C_3-C_8 y R_8 es n-butilo de acuerdo con R_3 cuando es un halógeno (vii),



3) Estado de la Técnica más cercano: **D1**

La diferencia de la solicitud presentada con **D1** es el empleo de sustituyentes diferentes a hidrógeno, alquilo y alquenilo en R_6 y el condicionamiento en R_8 como n-butilo. Sin embargo, **D1** ya sugería una cadena hidrocarbonada en G o D, lo cual se puede apreciar en el ejemplo 527 o en el ejemplo 515 además.

El efecto técnico logrado es obtener compuestos inhibidores beta amiloides.

Es evidente para el experto en la materia que a partir de las estructuras químicas previamente conocidas en D1, como inhibidores beta amiloides, utilizar las sustituciones alquilo aumentando su cadena o reemplazándolas por otros alternos como compuestos alquilcíclicos entre otros.

Estas diferencias estructurales no parecen conceder un efecto técnico inesperado y superior, en los compuestos de la solicitud presentada, frente a lo previamente conocido en el campo tecnológico de compuestos inhibidores beta-amiloides

El problema técnico objetivo de la solicitud presentada el cual es obtener compuestos útiles como "inhibidores de la β -amiloide" queda resuelto comparativamente con lo previamente divulgado en el estado de la técnica, pues sería solucionado fácilmente por el experto en la materia con base en los compuestos divulgados en D1, utilizando otros sustituyentes tales como por ejemplo cadenas alquílicas más largas, de manera que este lo lograría fácil y obviamente sin necesidad de emplear habilidad inventiva.

El solicitante no evidencia el efecto de los compuestos de la solicitud presentada, frente a los compuestos previamente divulgados en el estado de la técnica en los ensayos que se puedan comparar, por ejemplo con D1; donde se reportan valores de actividad IC_{50} de menos o igual a 25nM se encuentra representado por +++++

Los valores reportados en la descripción de la solicitud presentada según folios 127-141, se encuentran con diferencias significativas entre sus valores por ejemplo compuestos 98 y 275 respectivamente.

Por lo tanto la solicitud presentada referente a compuestos y sus composiciones farmacéuticas carecen de 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 00/50391	1-12	Novedad (Parcialmente)
D2	JP 11343279	1-12	Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante:

Con respecto a los ensayos de actividad biológica a los que se refiere el solicitante en el Folio 316 (Párrafo resaltado en negrillas), éstos no se pueden comparar con los de la solicitud presentada pues se realizaron con metodologías diferentes, sin embargo no se evidencia que superan a los compuestos presentados en su actividad biológica como inhibidores β -amiloide.

El solicitante además en el Folio 316, se refiere que el compuesto más cercano posee un fenilo en el compuesto 527, sin embargo en la reivindicación 1 de D1, ya se divulgaba en la sustitución E un hidrógeno o sustituciones hidrocarbonadas.

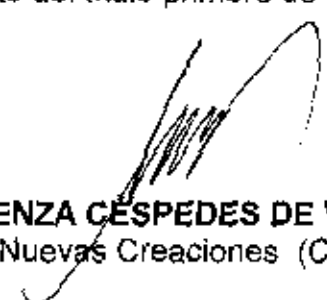
En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar

358

356

respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

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

20 NOV. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 03707

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202070