



No. 06-010044- -00010-0000

Fecha: 2011-03-29 15:58:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 19

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

P-750

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 06.010.044

Solicitud de patente a nombre de GRÜNENTHAL GMBH

Yo, DILLA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **GRÜNENTHAL GMBH.**, domiciliada en Aachen, Alemania, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 15341 notificado por fijación en lista el 26 de noviembre de 2010, relacionado con el concepto técnico de fondo No.3692, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 10 reivindicaciones en el cual se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 Se canceló la antigua reivindicación 4 que hacía mención a compuestos de la fórmula general (III).

1.2 Las antiguas reivindicaciones 5 a 11 se renumeraron como las nuevas cláusulas 4 a 10 y se modificó su respectiva dependencia.

Nos permitimos decir que las anteriores modificaciones no amplían la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de brindar claridad a la solicitud y superar las objeciones planteadas por el señor examinador en su concepto técnico No. 3692.

Teniendo en cuenta el concepto técnico emitido por el Señor Superintendente Delegado para la propiedad intelectual GianCarlo Marcenaro Jiménez a la doctora Ana Maria Castro Wey, que da alcance a las comunicaciones No. 09-001524 y 09-012566, no se presenta una tasa adicional, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio comprende 10 reivindicaciones y la solicitud fue presentada con anterioridad al 1 de enero de 2009.

2. Claridad de la solicitud

2

Respecto a la reivindicación 4, nos permitimos manifestar que mediante la cancelación de esta reivindicación queda cabalmente superada esta objeción.

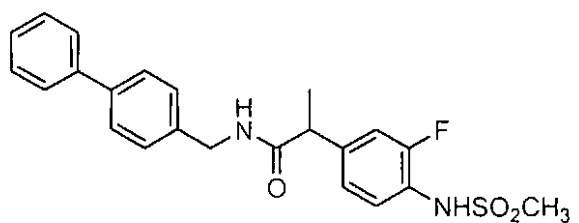
Adicionalmente, con la modificación en la dependencia de las antiguas reivindicaciones 9 y 10, es claro que no se están cubriendo compuestos del tipo tioúrea.

De otra parte, el señor examinador indica que: *“En el capítulo descriptivo no se encuentran soportados de manera suficiente, ejemplos en los que se encuentren representados estos radicales. Realizar el ajuste pertinente.”*

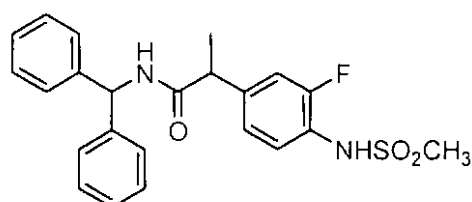
En relación con estos argumentos, respetuosamente nos permitimos decir que el solicitante no se encuentra de acuerdo con los mismos, dado que, todos los compuestos limitados en el pliego reivindicatorio se encuentran debidamente sustentados por los ejemplos específicos de la memoria descriptiva.

En efecto, amablemente dirigimos la atención del señor examinador a la descripción en donde se encuentran los siguientes compuestos que brindan sustento a las modalidades preferidas y reclamadas en la presente invención:

El grupo I-3 se encuentra presente en el compuesto del ejemplo 4-11 y que tiene la siguiente fórmula estructural

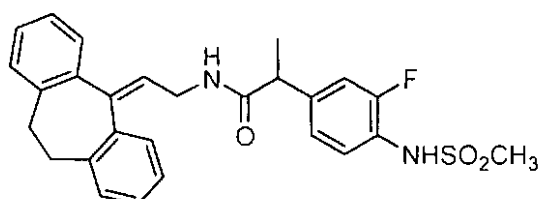


El grupo I-4 se encuentra presente en el compuesto del ejemplo 4-22 y que tiene la siguiente fórmula estructural

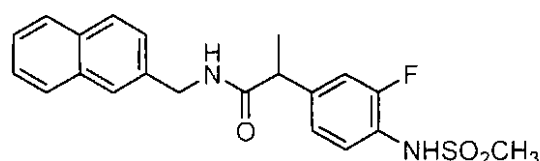


Otros compuestos de ejemplo que comprenden el grupo I-4 son aquellos denominados en la invención con los números 4-23 hasta 4-27.

El grupo I-5 se encuentra presente en el compuesto del ejemplo 4-28 que tiene la siguiente estructura



El grupo I-6 está presente en el compuesto del ejemplo 4-12 que tiene la siguiente fórmula:



En este orden de ideas, respetuosamente nos permitimos decir que contrario a lo expresado por el señor examinador, todos los diferentes grupos I-1 a I-6 dados en la definición de B, se encuentran debidamente ilustrados por los compuestos de los ejemplos específicos y por consiguiente, el juego de reivindicaciones se encuentra suficientemente sustentado por la memoria descriptiva.

Sobre este particular, nos permitimos hacer énfasis sobre el hecho que el solicitante ha proporcionado los ejemplos dentro de la descripción con el fin de ilustrar la mejor manera de llevar a cabo la invención y no como limitantes de la misma. Aún más, teniendo en cuenta lo establecido en el Artículo 29 de la Decisión 486 en el literal e) donde se pone de manifiesto que invención incluirá la información en cuanto a *“una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes; y...”*, es claro que la invención en estudio cumple con lo establecido en la legislación andina. Adicionalmente, el artículo 30 establece que *“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.”*, lo cual en ningún momento quiere decir que el sustento deba ser proporcionado únicamente por los ejemplos y que el alcance de las reivindicaciones deba ser restringido a los ejemplos suministrados en la descripción.

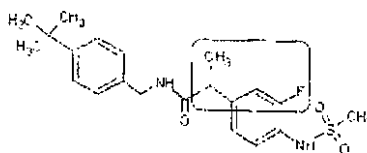
En consecuencia, atenta y respetuosamente solicitamos que esta objeción sea retirada.

3. Nivel inventivo

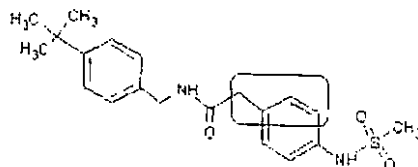
El señor examinador argumenta en los folios 397 y 398 de su concepto técnico que: *“...el solicitante plantea un nivel inventivo, y realiza un ejemplo comparativo entre el:*

- Compuesto A de la solicitud (KMJ-372), (folio 169) y
- Compuesto B, derivado de la fórmula general (I) de D1 (WO 02/16318)

En donde las diferencias son un metilo y un flúor que presenta el compuesto A de la solicitud en estudio:



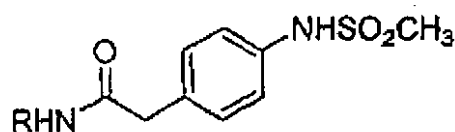
Mientras que el compuesto B de D1, no los presenta:



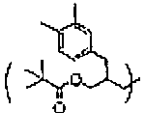
Sin embargo y de acuerdo con el análisis de nivel inventivo del presente concepto se encuentra que el estado de la técnica más cercano es D2 (WO 02/16319), puesto que la única diferencia radica solamente en la presencia de un carbono quiral, al cual están unidos dos sustituyentes: R5 o R6 (hidrógeno o alquilo), mientras que en D2 existe es un carbono simétrico con dos átomos de Hidrógeno (Ver tabla comparativa); por lo tanto la comparación realizada por el solicitante no es la adecuada, puesto que no se está realizando con un compuesto del estado de la técnica más cercano.”

En relación con estos argumentos, respetuosamente nos permitimos decir que el documento D2 (WO02/16319) al igual que la referencia WO02/16318 hace referencia a derivados de tiourea como antagonistas y agonistas para el receptor VR1 vanilloide. De nuevo, amablemente dirigimos la atención del señor examinador sobre el hecho que la presente invención no solo es novedosa en vista de dichos compuestos, sino que también es inventiva teniendo en cuenta la definición de R5 y R6, principalmente en que R5 y R6 no son hidrógeno de manera simultánea.

Sumado a lo anterior, dirigimos la atención del señor examinador a que el compuesto B de la prueba comparativa que adjuntó el solicitante con el memorial del 26 de octubre de 2010, **también corresponde al compuesto HCR-811 de la anterioridad WO02/16319**, como a continuación se ilustra y como se expone en la página 40, en el ejemplo 20 de la anterioridad citada por el señor examinador:



4-1 - 4-4

Examples	Compound No.	R	Spectral data
20	4-1	<u>4-t-BuPhCH₂-</u>	¹ H NMR(300MHz, CDCl ₃): δ 7.1-7.3 (m, 8H), 6.44 (brs, 1H), 5.66 (brs, 1H), 4.40 (d, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.30 (s, 9H); mp=54°C
21	4-2	3,4-di-Ph(CH ₂) ₅ -	¹ H NMR(300MHz, CDCl ₃): δ 7.1-7.3 (m, 4H), 6.43 (brs, 1H), 5.35 (m, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.21 (q, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.00 (d, 4H) 1.56 (s, 2H), 1.26 (s, 22H), 0.88 (t, 3H); mp=134°C
22	4-3	Oleyl	¹ H NMR(300MHz, CDCl ₃): δ 7.23 (m, 4H), 7.04 (d, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.38 (brs, 1H), 5.32 (brs, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.25 (q, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.52 (t, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.77 (t, 2H)
23	4-4		¹ H NMR(300MHz, CDCl ₃): δ 7.1-7.3 (m, 4H), 6.8-7.1 (m, 3H), 5.90 (t, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.5-2.7 (m, 2H), 2.1-2.3 (m, 7H), 1.24 (s, 9H); mp=30°C

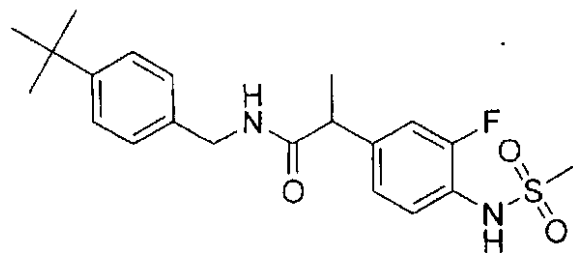
En este orden de ideas, respetuosamente nos permitimos decir que la comparación realizada por el solicitante es la adecuada, ya que se está realizando con un compuesto que se encuentra reportado en el documento D2 (WO02/16319) en las páginas 39 y 40 que anexamos a ese memorial y que es ahora considerado por el señor examinador como el estado del arte más cercano a la presente invención.

En este orden de ideas, nos permitimos dirigir de nuevo la atención de ese despacho al ejemplo comparativo presentado con la respuesta del 26 de octubre de 2009 que pone de manifiesto que los compuestos de la solicitud en estudio muestran una excelente afinidad por el receptor vanilloide 1 en comparación con el compuesto B, que ha sido reportado en la anterioridad **WO02/16319** (D2).

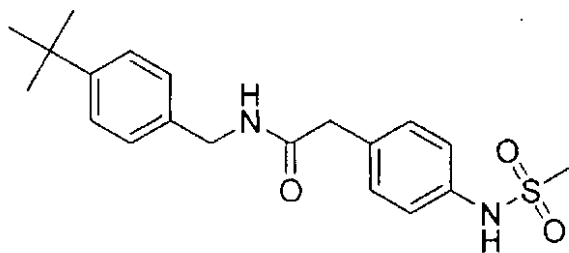
Ejemplo comparativo

El compuesto de acuerdo con la presente invención: **Compuesto A** N-(4-tert-butilbencil)-2-(3-fluoro-4-metilsulfonamido)fenil)propanamida (KMJ-372; véase por ejemplo en la página 36 de la correspondiente solicitud PCT WO

05/003084 que corresponde a la misma página 36 del texto traducido y ⁶ presentado ante ese despacho).



El compuesto **B** N-(4-tert-butylbenzyl)-2-(4-metilsulfonamido9fenil)acetamida:

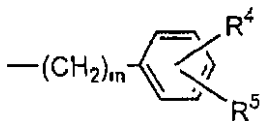


El compuesto **B** se encuentra derivado de la fórmula general (I) del documento **WO 02/16319** (D2) mediante la selección de:

-Y igual a enlace sencillo;

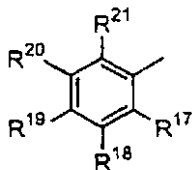
-X igual a oxígeno,

R¹ es



R⁴ es igual a hidrógeno, y R⁵ es tert-butilo;

R² es



R¹⁷ = R¹⁸ = R²⁰ = R²¹ = H

R¹⁹ = -NHCO₂R¹² y

R¹² es alquilo inferior(-CH₃).

La afinidad de los compuestos **A** y **B** por el receptor vanilloide 1 (receptor VR1/TRPV1), como se describió en el memorial del 26 de octubre de 2009, se determinó mediante los métodos farmacológicos I y II y se encontraron los siguientes resultados:

Compuesto	K _i (rata) .	K _i (humano)
A	19.1 nM	44.5 nM
B	>1000 nM	>1000 nM

El compuesto **A** de acuerdo con la presente invención muestra una excelente ⁷ afinidad por el receptor vanilloide 1 (K_i (rata) = 19.1 y K_i (humano) = 44.5). La afinidad por el receptor VR1 del compuesto **B** de acuerdo con la técnica anterior es de por lo menos veinte veces menos pronunciada lo cual es una diferencia significativa.

El ejemplo comparativo muestra que los compuestos de la presente solicitud tienen afinidad excelente para el receptor VR1, mientras que los respectivos compuestos del arte previo (WO02/16319 -D2) únicamente muestran una afinidad regular.

Los compuestos de la presente invención se distinguen de los compuestos de la técnica anterior en que tienen una característica de un átomo de carbono quiral al cual los sustituyentes R^5 y R^6 se encuentran unidos, mientras que en los respectivos compuestos del arte previo, dicho átomo de carbono es un carbono simétrico con dos átomos de hidrógeno.

Así las cosas, podría pensarse que los compuestos de la invención en estudio pudieran ser fácilmente derivados de los compuestos de la técnica anterior por un reemplazo formal de al menos un átomo de hidrógeno con alquilo, halógeno, hidroxilo y similares. No obstante, aunque este reemplazo formal pareciera ser únicamente una variación estructural menor del núcleo central, esto lleva a un incremento significativo de la actividad farmacológica.

En consecuencia, dicha modificación estructural permite preparar compuestos que muestran una actividad mejorada, esto es, una alta afinidad por el receptor VR1, lo cual es marcadamente superior a la actividad de los compuestos de la técnica anterior. En particular, el reemplazo de hidrógeno por un metilo, transforma el compuesto **B** en un compuesto que tiene una afinidad por el receptor VR1 que es al menos veinte veces más pronunciada.

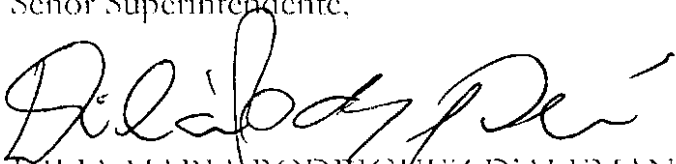
Por lo tanto, los compuestos de la presente invención muestran un efecto mejorado de manera significativa que no habría podido ser esperado a partir de las enseñanzas de la técnica anterior. En ese orden de ideas, resumiendo, la solicitud en estudio a la luz del nuevo capítulo reivindicatorio no solo es novedosa sino que también tiene altura inventiva.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso

Administrativo que señala que: “habiéndose dado oportunidad a los interesados⁸ para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares” y “(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso”, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, pedimos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

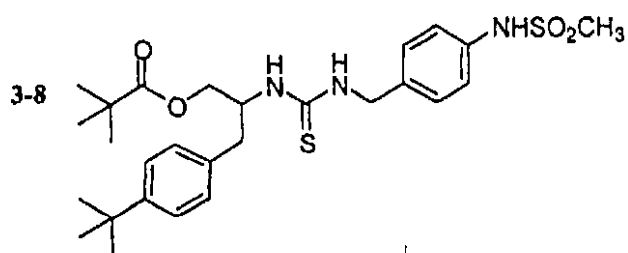
Señor Superintendente,


DILIA MARÍA RODRIGUEZ D'ALLENAN
C.C. 41.654.882
TP 20824 CSJ

KRA

ANEXO 1

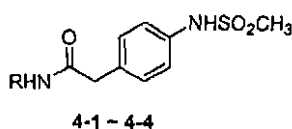
Páginas 39 y 40 del documento D2 (WO 02/16319) donde se reporta el compuesto B empleado en la comparación realizada con el compuesto representativo de la presente invención.

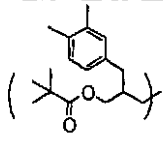


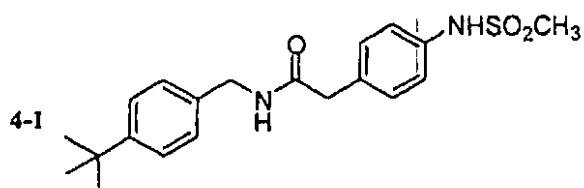
Examples 20~23

General method for synthesizing compounds (4-1 ~ 4-4)

5 A solution of amine compound (0.5 mmol) and
 (4-methanesulfonylaminophenyl)acetic acid pentafluorophenyl ester (0.5 mmol) in
 dichloromethane was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction mixture
 was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by
 column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate = 1/2) to yield the title
 10 compounds 4-1 ~ 4-4.

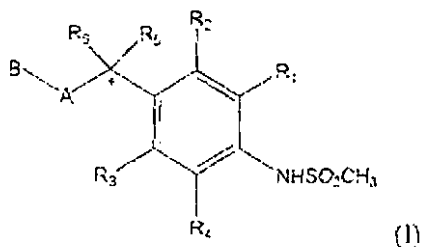


Examples	Compound No.	R	Spectral data
20	4-1	4-t-BuPhCH ₂ -	¹ H NMR(300MHz, CDCl ₃) : δ 7.1-7.3 (m, 8H), 6.44 (brs, 1H), 5.66 (brs, 1H), 4.40 (d, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.30 (s, 9H);mp=54℃
21	4-2	3,4-di-Ph(CH ₂) ₂ -	¹ H NMR(300MHz, CDCl ₃) : δ 7.1-7.3 (m, 4H), 6.43 (brs, 1H), 5.35 (m, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.21 (q, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.00 (d, 4H) 1.56 (s, 2H), 1.26 (s, 22H), 0.88 (t, 3H);mp=134℃
22	4-3	Oleyl	¹ H NMR(300MHz, CDCl ₃) : δ 7.23 (m, 4H), 7.04 (d, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.38 (brs, 1H), 5.32 (brs, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.25 (q, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.52 (t, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.77 (t, 2H)
23	4-4		¹ H NMR(300MHz, CDCl ₃) : δ 7.1-7.3 (m, 4H), 6.8-7.1 (m, 3H), 5.90 (t, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.5-2.7 (m, 2H), 2.1-2.3 (m, 7H), 1.24 (s, 9H);mp=30℃



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I), sal farmacéuticamente aceptable o isómero del mismo:



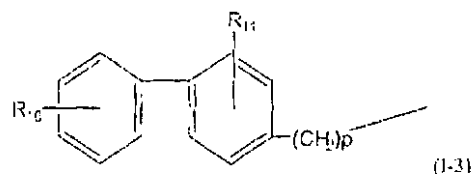
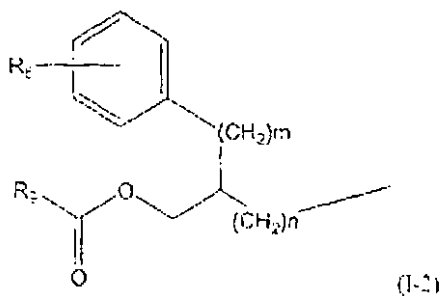
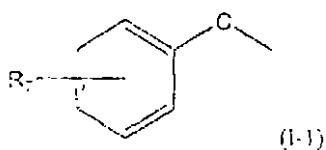
5 en la que,

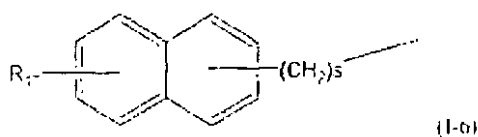
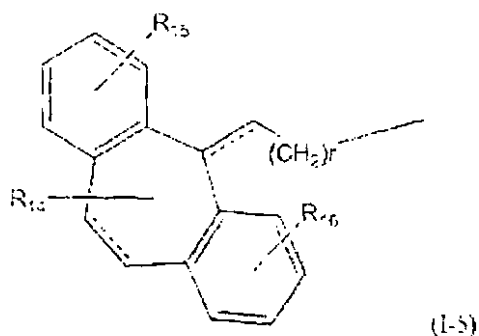
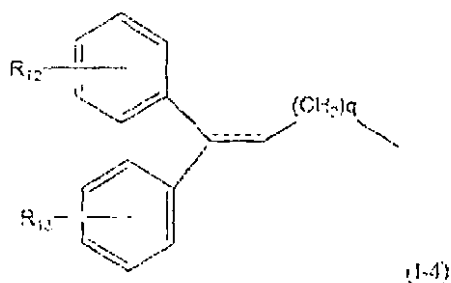
A es CONH, NHCO, NHC(=O)NH;

R_1 a R_4 es independientemente seleccionado de hidrógeno, átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, Br ó I, grupo ciano, grupo nitro, alquilamina inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, ácido carboxílico, ácido hidroxámico, grupo éster alquílico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo alquilamida que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo bencilamida, anillo heterocíclico de cinco o seis miembros seleccionado de piperidine, morfolina o piperazina;

R_5 y R_6 son independientemente seleccionados de hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo cicloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y grupo fenilo o bencilo no sustituido ó sustituido con uno seleccionado de átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, Br ó I, grupo amina y grupo alquilo que tiene de 1 a 6 carbonos, siempre que R_5 y R_6 no sean simultáneamente un átomo de hidrógeno;

20 B es un grupo seleccionado de

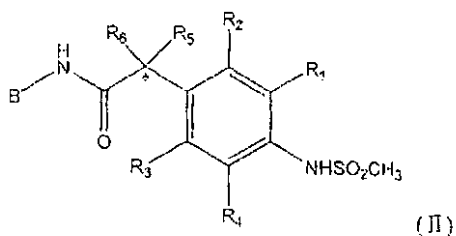




en los que R_7 a R_{17} son independientemente seleccionados de hidrógeno, átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, Br ó I y grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono no sustituido o sustituido con un sustituyente de átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, Br ó I, C es un grupo seleccionado de grupo alquilo, alquenilo y alquinilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono que puede incluir un heteroátomo, m, n, p, q, r y s es un entero de 0 a 3;

un asterisco (*) y (—) indican un átomo de carbono quiral, y cadena de doble enlace o enlace sencillo respectivamente.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula general (II), sal farmacéuticamente aceptable o isómero del mismo:



en la que,

R_1 a R_4 es independientemente al menos uno seleccionado de hidrógeno, átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, Br ó I, grupo ciano, grupo nitro, alquilamina inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, ácido carboxílico, ácido hidroxámico, grupo éster alquílico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo alquilamida que tiene de 1 a 6 átomos de

carbono, grupo bencilamida, anillo heterocíclico de cinco o seis miembros seleccionado de piperidina, morfolina o piperazina;

R_5 y R_6 son independientemente seleccionados de hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo cicloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y grupo fenilo o bencilo no sustituido o sustituido con uno seleccionado de átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, Br ó I, grupo amina y grupo alquilo que tiene de 1 a 6 carbonos, siempre que R_5 y R_6 no sean simultáneamente un átomo de hidrógeno;

B es un grupo seleccionado del grupo (I-1) a (I-6) definido en la fórmula general (I) según se expone en la reivindicación 1;

la marca de asterisco * indica un átomo de carbono quiral.

3. Un compuesto según la reivindicación 2 en el que dicho compuesto es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en;

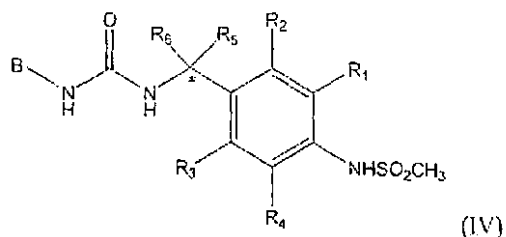
N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-51, KMJ-372), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-52, KMJ-470), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-bromo-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-53, SH-173), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-yodo-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-54, SH-168), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3,5-difluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-55, SH-285), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-ciano-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-56, SH-219), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-*terc*-butoxicarbonil-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-57, KMJ-806), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-carboxil-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-58, KMJ-788), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-metoxicarbonil-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-59, KMJ-838), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-(bencilamino)carbonil-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-60, KMJ-836), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-piperidino-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-61, YS-65), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-morfolino-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-62, YS-49), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-(N-Boc)piperazino-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-63, YS-76), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-piperazino-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-64, YS-79), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-65, CHK-717), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[2-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-66, KMJ-708), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[2-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-67, KMJ-698), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (2-7, KMJ-750), N-(4-cloro)-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (2-8, YS-85), N-(3,4-dicloro)-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (2-9, YS-97), N-(4-*terc*-butilbencil)-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (3-5, SU-834), N-(4-*terc*-butilbencil)-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (3-6,

- SU-824), N-(4-clorobencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-1, SH-291), N-(4-clorobencil)-2-(3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-2, SH-290), N-(4-clorobencil)-2-[3-bromo-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-3, SH-335), N-(3,4-diclorobencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-4, SH-94), N-(3,4-diclorobencil)-2-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-5, SH-286), N-(3,4-diclorobencil)-2-[3-bromo-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-6, SH-337), N-(4-metilbencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-7, SH-351), N-(4-isopropilbencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-8, KMJ-928), N-(4-metoxibencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-9, SH-353), N-(4-trifluorometilbencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-10, SH-93), N-(4-fenilbencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-11, KMJ-498), N-(1-naftilmetil)-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-12, SH-92), N-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-13, SH-112), N-[2-(4-*terc*-butilfenil)etil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-14, KMJ-374), N-[3-(3, 4-dimetilfenil)propil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-15, SU-770), N-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-16, SU-774), N-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-17, SU-776), N-[3-(3,4-dimetilfenil)-2-propenil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-18, KMJ-686), N-[3-(4-clorofenil)propil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-19, KMJ-518), N-[3-(4-clorofenil)-2-propenil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-20, KMJ-732), N-benciloxi-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-21, SH-109), N-(benzhidril)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-22, SH-130), N-(2,2-difeniletil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-23, SH-116), N-(3,3-difenilpropil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-24, KMJ-378), N-(3,3-difenil-2-propenil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-25, KMJ-724), N-[3,3-di(4-metilfenil)-2-propenil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-26, KMJ-908), N-[3,3-di(4-fluorofenil)-2-propenil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-27, SH-135), N-[2-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)etil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-28, SH-199), N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (5-1, CHK-512), N-[2-(4-*terc*-butilbencil)-3-pivaloxipropil]-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (5-2, CHK-514), 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]propionamida (5-3, SU-542), 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-N-[2-(4-*terc*-butilbencil)-3-pivaloxipropil]propionamida (5-4, SU-564), N-[2-(3,4-

dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]-2-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida
 (5-5, CHK-479), N-[2-(4-*terc*-butilbencil)-3-pivaloxipropil]-2-[3-metoxi-4-
 (metilsulfonilamino)fenil]propionamida (5-6, CHK-499), N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-
 pivaloxipropil]-2-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (5-7, KNJ-472), N-
 5 [2-(4-*terc*-butilbencil)-3-pivaloxipropil]-2-[3-cloro-4-
 (metilsulfonilamino)fenil]propionamida (5-8, KMJ-690), N-[(1R)-1-bencil-2-
 (pivaloxi)etil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-1, SU-730),
 N-[(1S)-1-bencil-2-(pivaloxi)etil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-
 (metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-2, SU-634), N-[(1S)-1-bencil-2-
 10 (pivaloxi)etil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-3, SU-636),
 N-[(1R)-1-bencil-2-(pivaloxi)etil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-
 (metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-4, SU-728), N-[(2R)-2-bencil-3-
 (pivaloxi)propil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-5, SU-
 826), N-[(2S)-2-bencil-3-(pivaloxi)propil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-
 15 (metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-6, SU-830), N-[(2S)-2-bencil-3-
 (pivaloxi)propil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-7, SU-
 838), N-[(2R)-2-bencil-3-(pivaloxi)propil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-
 (metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-8, SU-818), N-[(2R)-2-(4-*terc*-butil)bencil-3-
 (pivaloxi)propil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-9, MK-
 20 271), N-[(2S)-2-(4-*terc*-butil)bencil-3-(pivaloxi)propil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-
 (metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-10, MK-272), N-[(2S)-2-(4-*terc*-butil)bencil-
 3-(pivaloxi)propil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-11,
 MK-450), N-[(2R)-2-(4-*terc*-butil)bencil-3-(pivaloxi)propil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-
 (metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-12, MK-452), N-[(2R)-2-(4-*terc*-butil)bencil-
 25 3-(pivaloxi)propil]-(2S)-2-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-13, MK-
 453), N-[(2S)-2-(4-*terc*-butil)bencil-3-(pivaloxi)propil]-(2S)-2-[3-cloro-4-
 (metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-14, MK-451), ácido 2-[3-fluoro-4-
 (metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropiónico (7-4, CHK-624), ácido 2-[4-
 (metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropiónico (8-11), ácido 2-[3-metoxi-4-
 30 (metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropiónico (8-12), N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-
 pivaloxipropil]-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-1, CHK, 520), N-
 [2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-
 metilpropionamida (9-2, CHK-543), N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]-2-[3-
 metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-3, CHK-493), N-[3-(3,4-
 35 dimetilfenil)propil]-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-4, CHK-
 591), N-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-
 metilpropionamida (9-5, CHK-656), N-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-2-[3-metoxi-4-
 (metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-6, CHK-600), N-(4-*terc*-butilbencil)-
 2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-7, CHK-715), N-(4-*terc*-

butilbencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-8, CHK-655),
 N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-9), ácido 1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxílico (10-5), ácido 1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxílico (11-7, CHK-530), ácido 1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxílico (11-8), N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxiamida (12-1, CHK-533),
 N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxiamida (12-2, CHK-538), N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]-1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxiamida (12-3, CHK-541), N-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxiamida (12-4, CHK-590),
 N-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxiamida (12-5), N-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxiamida (12-6, CHK-632),
 N-(4-*terc*-butilbencil)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxiamida (12-7, CHK-719), N-(4-*terc*-butilbencil)-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxiamida (12-8, CHK-659),
 N-(4-*terc*-butilbencil)-1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxiamida (12-9, CHK-718).

4. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula general (IV), sal farmacéuticamente aceptable o isómero del mismo:



en la que,

R_1 a R_4 es independientemente seleccionado de hidrógeno, átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, Br ó I, grupo ciano, grupo nitro, alquilamina inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, ácido carboxílico, ácido hidroxámico, grupo éster alquílico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo alquilamida que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo bencilamida, anillo heterocíclico de cinco o seis miembros seleccionado de piperidina, morfolina o piperazina;

R_5 y R_6 son independientemente seleccionados de hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo cicloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y grupo fenilo o bencilo no sustituido ó sustituido con uno seleccionado de átomo de halógeno seleccionado de

F, Cl, Br ó I, grupo amina y grupo alquilo que tiene de 1 a 6 carbonos, siempre que R_5 y R_6 no sean simultáneamente un átomo de hidrógeno;

B es un grupo seleccionado del grupo (I-1) a (I-6) definido en la fórmula general (I) según se expone en la reivindicación 1;

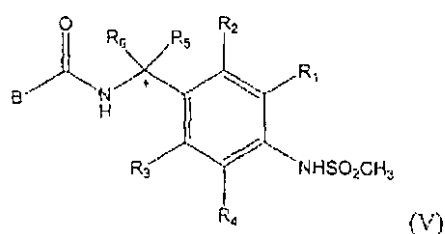
5 la marca de asterisco * indica un átomo de carbono quiral.

5. Un compuesto según la reivindicación 4 en el que dicho compuesto es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en;

N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}urea (23-1, MK-82),

10 N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}urea (23-2, MK-205).

6. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula general (V), sal farmacéuticamente aceptable o isómero del mismo:



en la que,

15 R_1 a R_4 es independientemente seleccionado de hidrógeno, átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, Br ó I, grupo ciano, grupo nitro, alquilamina inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, ácido carboxílico, ácido hidroxámico, grupo éster alquílico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo alquilamida que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,
20 grupo bencilamida, anillo heterocíclico de cinco o seis miembros seleccionado de piperidina, morfolina o piperazina;

R_5 y R_6 son independientemente seleccionados de hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo cicloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y grupo fenilo o bencilo no sustituido o sustituido con uno seleccionado de átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, Br ó I, grupo amina y grupo alquilo que tiene de 1 a 6 carbonos, siempre que R_5 y R_6 no sean simultáneamente un átomo de hidrógeno;

B es un grupo seleccionado del grupo (I-1) a (I-6) definido en la fórmula general (I) según se expone en la reivindicación 1;

30 la marca de asterisco * indica un átomo de carbono quiral.

7. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que dicho compuesto es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en;

N-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(4-*terc*-butilfenil)acetamida (24-1, KMJ-586),

- N-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(4-*terc*-butilfenil)propanamida (24-2, KMJ-552),
- N-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(4-*terc*-butilfenil)-2-propenamida (24-3, KMJ-570),
- 5 N-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(3,4-dimetilfenil)propanamida (24-4, CHK-602),
- N-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(3,4-dimetilfenil)-2-propenamida (24-5, CHK-651),
- 10 N-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(4-clorofenil)-propanamida (24-6, KMJ-534),
- N-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(4-clorofenil)-2-propenamida (24-7, KMJ-558),
- N-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(3,4-dimetilfenil)butanamida (24-8, CHK-647).
- 15 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 y 6, en el que R₁ a R₄ son independientemente seleccionados de hidrógeno, átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, Br ó I, grupo ciano, grupo nitro, alquilamina inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, grupo alcóxido inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, ácido carboxílico, ácido hidroxámico, grupo éster alquílico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo alquilamida que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo bencilamida, anillo heterocíclico de cinco o seis miembros seleccionado de piperidina, morfolina o piperazina.
- 20 9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 y 6, en el que R₅ y R₆ son independientemente seleccionados de hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo cicloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y grupo fenilo o bencilo no sustituido o sustituido con uno seleccionado de átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, Br ó I, grupo amina y grupo alquilo que tiene de 1 a 6 carbonos.
- 25 10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula general (I) según se expone en la reivindicación 1 como principio activo en cantidad eficaz para un antagonista de receptor vanilloide junto con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
- 30
- 35