

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



No. 07-040337-00005-0000

Fecha: 2011-08-16 17:10:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASC
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 38

E. _____ S. _____

Re: PI.-F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "ALQUIL-PIRIDINAS COMO INHIBIDORES DE 11-BETA PARA LA DIABETES".-Clase C07D 213/76.-Expediente número 07-040.337.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 20 de Mayo de 2011.

2. Con el fin de responder a las objeciones de Claridad, Concisión y Nivel Inventivo expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico No. 1086, atentamente me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones y se demuestra la patentabilidad de la solicitud:

3. **CLARIDAD Y CONCISION DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

En primer lugar, el señor Examinador objeta la claridad de la reivindicación 1 dada la presencia del termino "cidoalquilo", y por lo tanto sugiere corregir el termino para la mejor comprensión de la función que se está reclamando.

Acatando este señalamiento, me permito manifestar que la reivindicación 1 actualmente presentada ha sido modificada cambiando dentro de los posibles significados de R¹ el termino "cidoalquilo C₃-C₈" por el termino correcto "cicloalquilo C₃-C₈", con lo cual queda claramente establecido este significado del sustituyente R¹ de la formula (I) y se corrige un error tipográfico involuntario cometido al momento de la preparación del texto de la solicitud.

Por otra parte, el señor Examinador afirma que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado carece de concisión basado en los siguientes argumentos:

(i) Con respecto a la reivindicación 1, el señor Examinador afirma que las definiciones dadas para los sustituyentes de la formula (I) son muy amplias, de manera que los compuestos para los que se busca la protección varían

significativamente entre si y de igual manera lo haría la actividad atribuida por el solicitante.

En este sentido, el señor Examinador señala que las definiciones dadas para R¹, R² y R⁵ tienen una cantidad de opciones alta y esto originaria un cambio significativo en la estructura de la molécula y por consiguiente en la manera en que esta podría estimular el receptor.

Por lo tanto, el señor Examinador sugiere restringir el alcance de lo allí reclamado con el fin de definir la invención de forma concisa, dado que la variación de las moléculas obtenidas con los sustituyentes, tal como están ahora reivindicados, es numerosa y podría no tener la misma actividad reclamada.

En respuesta a este señalamiento, me permito manifestar que en adición a la modificación anteriormente mencionada, la reivindicación 1 también ha sido modificada restringiendo de manera significativa las opciones de las cuales se escogen los sustituyentes R¹, R², y R⁵, de manera que los compuestos ahora contenidos en la formula Markush (I) de la reivindicación 1 modificada son aquellos que conforman las realizaciones preferidas de la invención.

Además, se ha fijado el termino arilo enseñado en los sustituyentes de la formula Markush (I) a fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₈, halógeno, alcoxi C₁-C₈, trifluorometoxi, nitro y trifluorometilo. Quedando de esta manera la definición del término arilo de conformidad con lo revelado en la página 6 del texto de la descripción, ajustando así los compuestos reclamados a las realizaciones preferidas de la invención.

Asimismo, me permito señalar que todos los compuestos que se reclaman en la reivindicación 1 modificada tienen la misma actividad biológica señalada, es decir, todos los compuestos ahora reclamados son inhibidores de la 11beta-HSD1, lo cual es evidente al observar los valores de IC₅₀ de inhibición de la 11beta-HSD1 humana mostrados en la tabla que se presenta adjunto al presente memorial. En dicha tabla se observa que tal como se señaló en mi memorial de Febrero 4 de 2011, y como se señala en las páginas 30 y 31 del capítulo descriptivo actualmente presentado, los compuestos de la invención presentan un valor de IC₅₀ para la inhibición de la enzima 11beta-HSD1 humana por debajo de 1000nM.

En vista de lo anterior, quedan definidos de manera clara y concisa todos los significados de los sustituyentes de la formula (I) de la reivindicación 1 que ahora reclama los compuestos preferidos de la invención, los cuales son inhibidores de la 11beta-HSD1.

Por otra parte, de conformidad con las modificaciones realizadas a la reivindicación 1, el alcance de sus reivindicaciones dependientes también ha sido limitado.

Así, en la reivindicación 2 actualmente presentada se han eliminado un gran número de sustituyentes de los cuales se escoge R⁵.

Además, en la reivindicación 11 actualmente presentada se han eliminado una cantidad significativa de compuestos que ahora ya no hacen parte del objeto de la invención.

(ii) Finalmente, el señor Examinador indica que las reivindicaciones 5 y 7 reclaman varias funciones que presentan el mismo defecto señalado para la reivindicación 1.

A este respecto, me permito señalar que en virtud de la dependencia de las reivindicaciones 5 y 7 de la reivindicación 1, las definiciones presentadas de manera respectiva en las reivindicaciones 5 y 7 para los sustituyentes R¹ y R² ahora quedan limitadas de conformidad con las restricciones realizadas en la reivindicación 1 para los sustituyentes R¹, R² y arilo. De esta manera se superan por completo las objeciones que en este sentido presentó el señor Examinador.

En conexión con lo anterior, me permito resaltar que las mencionadas modificaciones no constituyen de manera alguna una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se está limitando el número de compuestos abarcados por el capítulo reivindicatorio, ajustándolo así a las realizaciones preferidas de la invención.

Como consecuencia de lo anterior, el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por **14 reivindicaciones** las cuales describen de manera clara y concisa la materia reclamada, superando totalmente las objeciones que en este sentido presentó el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **1086**, y ajustándose así totalmente a lo establecido por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **NIVEL INVENTIVO**

Por otra parte, el señor Examinador considera que el capítulo reivindicatorio en estudio carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas del documento **WO 2004076413 (D1)**.

En relación con este documento, el señor Examinador señala que D1 al igual que la presente solicitud, divulga derivados de heterociclos que actúan como moduladores del metabolismo de la glucosa y que tienen capacidad para tratar enfermedades como la diabetes.

A este respecto, ese Despacho reitera que varias características esenciales de la presente solicitud ya habían sido anticipadas por las definiciones dadas para los grupos U, V, W, X, Y, Ar1 y R4 de la anterioridad D1. Y teniendo en cuenta que estos compuestos eran conocidos por su habilidad para tratar la obesidad y la diabetes, se puede decir que anticipaban una buena parte de los compuestos reclamados por la reivindicación 1 actualmente presentada.

Asimismo, el señor Examinador afirma que la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y los compuestos de D1 consiste en la combinación específica de sustituyentes sobre el heterociclo, lo cual permite obtener compuestos que logran inhibir selectivamente la función de la enzima 11 beta-HSD1.

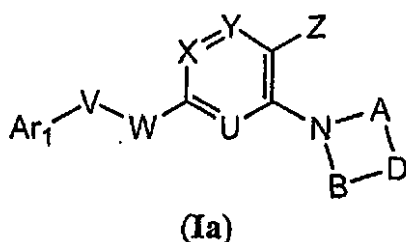
Además, el señor Examinador afirma que *"teniendo en cuenta que D1 anticipaba una definición para varias variables de la formula I (en D1) que se solapan con las definiciones dadas para los sustituyentes de los compuestos de la formula I de la presente solicitud, y más aún teniendo en cuenta que conservan la misma actividad biológica, se encuentra que la totalidad de compuestos reclamados por la reivindicación 1 de la presente solicitud carecen de nivel inventivo ya que habían sido anticipados por D1"*.

En consecuencia, el señor Examinador concluye que la persona versada en la materia incluiría la piridina de D1 y grupos sustituyentes como los allí presentados para llegar así al objetivo de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo que considera obvia la presente solicitud.

En relación con lo anterior, me permito señalar que si bien es cierto que los compuestos derivados de piridina de la presente solicitud exhiben algunas similitudes estructurales con los compuestos revelados en D1, en virtud del nuevo capítulo reivindicatorio presentado, tal como se expuso en el numeral 3 de este mismo memorial, los derivados de piridina de la presente solicitud (como se reclaman en el ya mencionado nuevo capítulo reivindicatorio) no pueden ser de ninguna manera obvios a partir de las enseñanzas del documento citado, así como tampoco es obvia la manera como esta solicitud soluciona el problema técnico encontrado, en virtud de los argumentos que me permito discutir a continuación:

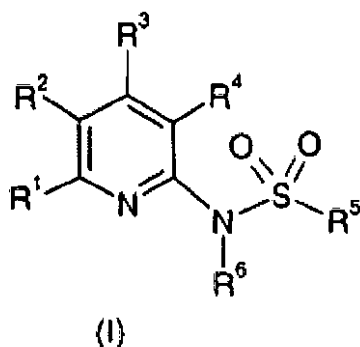
(A) **LOS COMPUESTOS DE LA PRESENTE INVENCION NO SE ENCUENTRAN REVELADOS EN D1.**

En primer lugar, el documento D1 básicamente divulga compuestos derivados de arilo y heteroarilo que presentan la siguiente estructura química general:



Donde los posibles significados de las variables A, B, D, V, W, X, Y, Z, U y Ar₁ se encuentran debidamente definidos en las páginas 20 y 21 de dicha anterioridad.

En cambio, en la presente solicitud de patente se revelan compuestos que presentan la siguiente estructura química general:

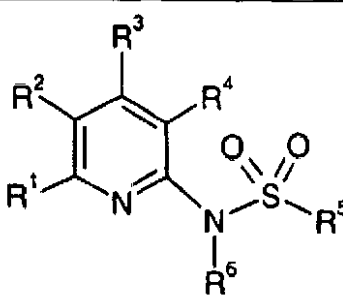
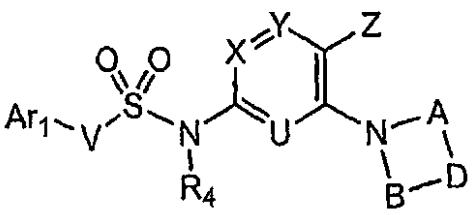


Donde los posibles significados de las variables R¹ a R⁶ están debidamente definidos en la nueva reivindicación 1.

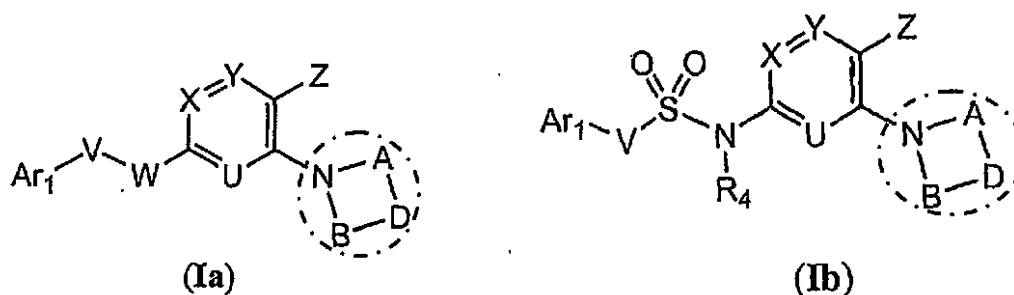
En conexión con lo anterior, me permito señalar que en virtud de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, como se expusieron anteriormente, ahora es más evidente que los compuestos de la presente invención no se encuentran revelados en el documento D1. Para mostrar este hecho, me permito hacer una comparación técnica entre las características estructurales esenciales de la Formula Markush (I) de la presente invención y la formula Markush (Ib) de D1 (citada por el señor Examinador en su Concepto Técnico **1086** como aquella que tiene mayor similitud estructural con los compuestos de la presente invención):

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SOLICITUD	D1
 (I)	 (Ib)
R ¹	N-ABD
<u>Ausente</u> (según la nueva reivindicación 1, R ¹ no puede ser un heterociclo)	A y B son alquileo C ₁ -C ₃ D es O, S, S(O), CR ₂ R ₃ o NR ₂
es hidrógeno, alquiloC ₁ -C ₈ , cicloalquiloC ₃ -C ₈ , hidroxialquiloC ₁ -C ₈ , alcoxiC ₁ -C ₈ alquiloC ₁ -C ₈ , arilo, aminocarbonilalquiloC ₁ -C ₈ , cicloalquilC ₃ -C ₈ alcoxiC ₁ -C ₈ alquiloC ₁ -C ₈ , arilalquiloxiC ₁ -C ₈ alquiloC ₁ -C ₈ o haloalcoxiC ₁ -C ₈ alquiloC ₁ -C ₈ ;	<u>Ausente</u>
R ²	Z
es hidrógeno	H
<u>Ausente</u>	Alquilo C ₁ -C ₆
es cicloalquilC ₃ -C ₈ alcoxiC ₁ -C ₈ alquiloC ₁ -C ₈ , alcoxiC ₁ -C ₈ alquiloC ₁ -C ₈ , piperidilo, pirrolidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, arilalquiloC ₁ -C ₈ o ariloxi;	<u>Ausente</u>
R ³	Y
es hidrógeno, alquiloC ₁ -C ₈	es CR₆ , en donde R₆ es Hidrogeno, alquiloC ₁ -C ₈
R ⁴	X
es hidrógeno, alquiloC ₁ -C ₈ o halógeno;	es CR₅ , en donde R₅ es Hidrógeno, alquilo C ₁ -C ₈ o halógeno.
R ⁵	W-V-Ar1
	W es S(O) ₂ NR ₄ - V es alquileo C ₁ -C ₃ , heteroalquileo o está ausente; y Ar1 es
es fenilo, naftilo o piperidilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquiloC ₁ -C ₈ , halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi y arilo	Arilo o heteroarilo sustituido
R ⁶	R4
es hidrógeno o alquiloC ₁ -C ₈	es hidrógeno o alquiloC ₁ -C ₈
	U
Anillo central de piridina	es N
<u>Ausente</u>	CR1

De la tabla comparativa anterior, es absolutamente claro que existen diferencias estructurales entre los compuestos divulgados en el documento D1 y aquellos revelados en la solicitud de patente en cuestión. En este sentido considero de gran importancia resaltar, por ejemplo, que **los compuestos de D1 se caracterizan porque obligatoriamente contienen un grupo heterocíclico (el cual contiene un átomo de nitrógeno) unido directamente al grupo piridinilo central**, dicho grupo heterocíclico se encierra en una línea roja en la Formula (Ia) (que representa de forma general todos los compuestos de D1) y la Formula (Ib) de D1 (citada por el señor Examinador en el Concepto Técnico antes mencionado):



En cambio, como se desprende en la tabla anterior y del nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud, **los compuestos de formula (I) de la presente solicitud no pueden tener dicho grupo heterocíclico en esa misma posición, toda vez que en esta posición del grupo piridinilo central se encuentra el sustituyentes R^1 , el cual no puede ser un grupo heterocíclico** de acuerdo con las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, como se expusieron anteriormente.

En consecuencia, queda claramente establecido que **el documento D1 no revela ninguno de los compuestos reclamados por la presente solicitud, dado que los compuestos reclamados en el capítulo reivindicatorio, ahora modificado, de la solicitud en trámite no contienen un grupo heterocíclico unido al grupo piridinilo central en la misma posición anteriormente señalada en las formulas Markush (Ia) y (Ib) de D1.**

(B) LOS COMPUESTOS DE LA SOLICITUD EN TRAMITE NO PUEDEN DERIVARSE DE FORMA OBVIA DE LOS COMPUESTOS REVELADOS EN D1 TODA VEZ QUE LOS COMPUESTOS DE D1 Y LOS COMPUESTOS DE LA PRESENTE SOLICITUD TIENEN UNA ACTIVIDAD BIOLÓGICA DIFERENTE.

A este respecto, como se mencionó antes, el señor Examinador afirma que *"teniendo en cuenta que D1 anticipaba una definición para varias variables de la formula I (en D1) que se solapan con las definiciones dadas para los sustituyentes de los compuestos de la formula I de la presente solicitud, **y más aún teniendo en***

***cuenta que conservan la misma actividad biológica**, se encuentra que la totalidad de compuestos reclamados por la reivindicación 1 de la presente solicitud carecen de nivel inventivo ya que habían sido anticipados por D1".*

Además, el señor Examinador afirma que la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y los compuestos de D1 consiste en la combinación específica de sustituyentes sobre el heterociclo, lo cual permite obtener compuestos que logran inhibir selectivamente la función de la enzima 11 beta-HSD1.

Respecto a los señalamientos anteriores, en primer lugar me permito señalar que como se demostró antes, aunque los compuestos de ambos documentos comparten algunas características técnicas estructurales, ninguno de los compuestos de la solicitud en trámite se encuentra divulgado en D1.

Por otra parte, me permito manifestar que si bien es cierto que tanto D1 como la presente solicitud revelan compuestos que actúan como moduladores del metabolismo de la glucosa y en consecuencia son útiles en el tratamiento de desórdenes tales como la diabetes, es decir, los compuestos revelados en ambos documentos tienen el mismo efecto terapéutico; **los compuestos revelados en D1 y en la presente solicitud tienen una actividad biológica diferente y por lo tanto solucionan el problema técnico planteado en cada documento de manera diferente.**

En este sentido, la persona versada en la materia reconocerá que la **actividad biológica de los compuestos de la presente solicitud, así como sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, es inhibir selectivamente la enzima 11beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11beta-HSD1) frente a la enzima 11beta-HSD2**, lo que le permite a dichos compuestos disminuir los niveles de glucosa y normalizar los parámetros lipídicos en pacientes diabéticos tipo 2, modulando la concentración local de cortisol glucocorticoide activo en los tejidos objetivo (hígado, tejido adiposo) pero sin producir un aumento indeseado en la presión sanguínea, el cual es un típico efecto secundario de la inhibición de la enzima 11beta-HSD2 (ver páginas 3, 4, 30, 31 y 32 de la presente solicitud).

En cambio, **la actividad biológica de los compuestos del documento D1 es ser agonistas o agonistas inversos de los receptores RUP3 de las células beta del páncreas**, lo que le permite a dichos compuestos modular el metabolismo de la glucosa (ver líneas 18 a 33 de la página 9 de D1). De manera mas detallada, los compuestos de D1 pueden modular los receptores RUP3 de las células beta del páncreas al entrar en contacto con ellos, este contacto produce una respuesta al interior de las células que aumenta los niveles de cAMP, lo que de manera indirecta estimula la liberación de insulina endógena, como se observa en los estudios

realizados en el documento D1 (ver páginas 80, 81, 85, 86 y 88 y las figuras 3 y 4 de D1), lo que promueve la normoglicemia en diabetes tipo II (ver de la línea 35 de la página 62 a la línea 10 de la página 63 de D1).

Además, **D1 enseña que los compuestos revelados en ese documento también actúan como agonistas o agonistas inversos de los receptores RUP3 que se encuentran en el hipotálamo, lo que desencadena la mitigación del hambre y promueve la saciedad, permitiendo así modular el peso de un individuo que sufre de obesidad.** (ver de la línea 16 de la página 63 a la página a la línea 35 de la página 64 y ver el ejemplo 7 de la página 87 de D1)

En vista de lo anterior, **es a todas luces evidente que los compuestos de D1 y los compuestos de la presente solicitud no tienen la misma actividad biológica, toda vez que el documento D1 no revela compuestos derivados de piridina que como los de la presente solicitud, logren inhibir la enzima 11beta-HSD1 sin inhibir la enzima 11beta-HSD2, con lo cual se logra modular el metabolismo de la glucosa sin producir un aumento indeseado en la presión sanguínea (el cual es un típico efecto secundario de la inhibición de la enzima 11beta-HSD2), en vez de esto, D1 revela únicamente compuestos que van dirigidos a actuar como agonistas o agonistas inversos de los receptores RUP3 de las células beta del páncreas y las células del hipotálamo para respectivamente modular el metabolismo de la glucosa y tratar la obesidad.**

Por lo tanto, dado que **D1 no menciona ni da algún indicio a la persona versada en la materia que modificando la estructura química de los compuestos revelados en ese documento se logren obtener compuestos como los de la presente invención, que pueden modular el metabolismo de la glucosa a través de la inhibición selectiva de la enzima 11beta-HSD1 sin inhibir la enzima 11beta-HSD2, evitando así un aumento indeseado en la presión sanguínea, se concluye que los compuestos objeto de la presente solicitud no son anticipados por las enseñanzas de D1 y por lo tanto son inventivos.**

(C) LA PERSONA VERSADA EN LA MATERIA NO PODRÍA TENER CERTEZA QUE AL MODIFICAR LOS SUSTITUYENTES DE LOS COMPUESTOS DE D1 EL EFECTO TERAPÉUTICO DE LOS COMPUESTOS SE MANTENDRÍA.

A este respecto, como se mencionó antes, ese Despacho reitera que varias características esenciales de la presente solicitud ya habían sido anticipadas por las definiciones dadas para los grupos U, V, W, X, Y, Ar1 y R4 de la anterioridad D1. Y teniendo en cuenta que estos compuestos eran conocidos por su habilidad para tratar

la obesidad y la diabetes, se puede decir que anticipaban una buena parte de los compuestos reclamados por la reivindicación 1 actualmente presentada.

En respuesta a este señalamiento, de nuevo me permito señalar que como se demostró anteriormente, aunque los compuestos de ambos documentos comparten algunas características estructurales, ninguno de los compuestos de la solicitud en trámite se encuentra divulgado en D1.

Ahora bien, me permito manifestar que los compuestos de la presente solicitud son inventivos frente a las enseñanzas de D1 dado que la persona versada en la materia, además de no encontrar en D1 ninguna motivación para modificar la estructura química de los compuestos presentados en ese documento para obtener los compuestos de la presente solicitud con la actividad biológica ya mencionada, esta persona experta no podría tener certeza de que al realizar una modificación estructural de este tipo, el efecto terapéutico de los compuestos se mantendría.

Para demostrar este punto, en primer lugar me permito señalar que dentro del campo de la química médica es conocido que la estructura química de un compuesto es la que determina su interacción con la molécula biológica objetivo, y que por lo tanto la estructura tiene una influencia significativa en la actividad biológica de un compuesto y por ende en su efecto terapéutico también. Así, el diseño de un nuevo medicamento no puede considerarse como una tarea simple, toda vez que existen un gran número de factores a ser tenidos en cuenta cuando se está modificando la estructura de una molécula.

Este hecho es claro para la persona versada en la materia, tal como por ejemplo se señala en la farmacia Remington, una publicación ampliamente empleada dentro de este campo técnico¹ *"Se debe reconocer que un número de factores pueden afectar la interacción de un medicamento con un receptor, incluyendo distancias interatómicas, forma, tamaño, configuración absoluta, rigidez, flexibilidad, y distribución de carga. Algunos o todos de estos factores juegan una parte en la consideración del diseño de un medicamento. Normalmente para empezar el proceso de diseño de medicamentos al nivel de receptores o enzimas, las variables tales como absorción, transporte metabolismo y excreción son descartados temporalmente con el fin de optimizar la afinidad y la potencia. Sin importar como el químico médico escoja modificar la estructura, el proceso de desarrollar un medicamento es muy complejo..."*

De esta forma, la interacción de un medicamento con la molécula sobre la cual va a actuar dependerá directamente de diversos factores fisicoquímicos de la

¹ Gennaro, A Editor "Remington: The Science and practice of Pharmacy" 20th edition, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000. Pág. 464.

molécula, como su capacidad de formar puentes de hidrógeno, su polaridad, su conformación tridimensional, su estereoquímica, su acidez o basicidad, entre otros.

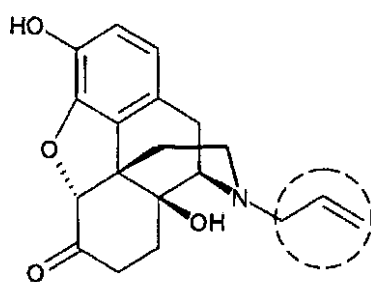
Por lo tanto todos estos factores deben ser tenidos en consideración cuando se realizan modificaciones dentro de una molécula buscando un compuesto con un efecto terapéutico igual o similar al de otro.

Claramente, al depender directamente de la forma de interacción del compuesto con su molécula objetivo, un reemplazo de un sustituyente por otro dentro de una molécula podría no cambiar la actividad biológica y el efecto terapéutico del compuesto para un sistema específico pero no necesariamente para otro.

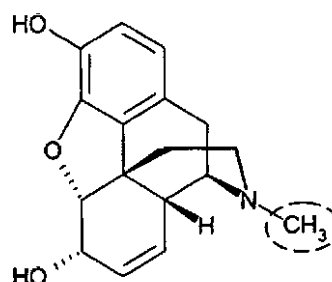
De esta forma, remplazar sobre un anillo centrar unos sustituyentes por otros no necesariamente mantienen la actividad biológica ni el efecto terapéutico del compuesto resultante, lo que implica que la persona versada en la materia aún conociendo los reemplazos más comunes de sustituyentes no podría tener certeza de que al modificar una molécula de esta forma tendría un compuesto con la misma actividad biológica o el mismo efecto terapéutico que el compuesto original.

Tan es así, que reemplazos isostéricos pueden proporcionar compuestos con actividad antagonista del compuesto original, *"estas sustituciones conducen no únicamente a productos cuya acción es idéntica a la de los compuestos tomados como modelo, sino a antagonistas también. Muchos ejemplos pueden ser citados de equivalentes de productos naturales, parametabolitos, paravitaminas, parahormonas y miméticos, así como sus antagonistas específicos, antimetabolitos, antivitaminas, antihormonas y líticos."*²

Un ejemplo de esto lo constituye la naloxona, un fármaco antagonista de los receptores opioides, muy usado en el tratamiento de la intoxicación aguda por opiáceos. Tal como se aprecia en la figura, la diferencia estructural entre la naloxona y la morfina (un conocido fármaco opioide) es únicamente el remplazo del grupo metilo por un propileno.



Naloxona
(Fármaco antagonista de los receptores opioides)



Morfina
(Fármaco opioide)

² Korolkovas, Adrejus "Essential of Medicinal Chemistry" 2nd edition, Jhon Wiley & Sons, New York, 1988, página 82.

Es entonces evidente que un reemplazo de un sustituyente por otro sobre un anillo central, por pequeña que fuere la diferencia entre los sustituyentes, puede cambiar la actividad biológica y el efecto terapéutico de un compuesto, toda vez que dependerá claramente del papel que desempeñe esa sección estructural en la interacción del compuesto con su molécula biológica objetivo.

En conexión con lo anterior, para obtener los compuestos ahora reivindicados a partir de las enseñanzas de D1 el primer paso sería cambiar el sustituyente heterocíclico que contiene nitrógeno (N-ABD) por los sustituyentes representados por R^1 que son hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , hidroxialquilo C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 alquilo C_1-C_8 , arilo, aminocarbonilalquilo C_1-C_8 , cicloalquil C_3-C_8 alcoxi C_1-C_8 alquilo C_1-C_8 , arilalquilo C_1-C_8 alquilo C_1-C_8 o haloalcoxi C_1-C_8 alquilo C_1-C_8 . Cabe resaltar que ninguno de los sustituyentes representados por R^1 es un heterociclo. En consecuencia, es claro que la persona versada en la materia, partiendo de D1 y de sus conocimientos generales no podría tener seguridad de que este cambio drástico no afectaría significativamente la actividad de los compuestos resultantes.

Si a la luz de este hecho se toma en consideración lo contemplado por el Manual Andino para el Examen de solicitudes de patente con respecto al nivel inventivo de una solicitud:

*"Se considera el nivel inventivo como un proceso creativo cuyos resultados **no se deducen del estado de la técnica en forma evidente** para un técnico con conocimientos medios en la materia, en la fecha de presentación de la solicitud o de la prioridad reconocida".³ (Resaltado fuera de texto).*

Claramente la obtención de los compuestos de la presente solicitud conlleva nivel inventivo, toda vez que no es posible que la persona versada en la materia deduzca de forma evidente a partir de las enseñanzas de D1 y sus conocimientos que al realizar el cambio de los sustituyentes sobre el núcleo central de los compuestos de D1 se obtendría como resultado otros compuestos (los de la presente solicitud) que tienen otra actividad biológica pero mantienen el mismo efecto terapéutico.

Por lo tanto, **la conclusión a la que llega el señor Examinador en el referenciado Concepto Técnico donde asegura que la persona versada en la materia incluiría la piridina de D1 y los grupos sustituyentes como los allí presentados para llegar así al objetivo de la reivindicación 1 de la solicitud no es correcta porque D1 no revela ni da algún indicio a la persona versada en la materia de cuales sustituyentes permitirían lograr la actividad**

³ Secretaría General de la Comunidad Andina "Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina". Lima, 2004. ver página 76.

biológica de los compuestos de la presente invención ya que no da algún indicio de cómo se afectarían la actividad biológica y el efecto terapéutico de los compuestos de D1 al realizar el cambio de sus sustituyentes por los de la presente invención. Además la persona versada en la materia partiendo de D1 y sus conocimientos no podría tener seguridad de que el cambio de los sustituyentes sobre el anillo central de los compuestos de D1 no afectaría significativamente la actividad biológica y el efecto terapéutico de los compuestos resultantes como ya se demostró anteriormente, y para este caso en particular, la persona versada en la materia no podría haber asegurado o predicho el cambio drástico de la actividad biológica de los compuestos manteniendo el efecto terapéutico de modular el metabolismo de la glucosa.

5. REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Aparte de lo planteado previamente en el presente escrito, atentamente me permito destacar ante ese Despacho que en el Reporte de Búsqueda Internacional realizado a la solicitud de patente en cuestión se tuvo en cuenta el documento WO 2004/076413, es decir, se tuvo en cuenta el documento D1 señalado por el señor Examinador de la Superintendencia de Industria y Comercio en su Concepto Técnico. Sin embargo, dicho arte previo fue catalogado como un documento que define el estado general de la técnica que no se considera de relevancia particular, ubicándolo en la categoría "A" de los documentos que conforman el estado de la técnica anterior.

Ante todo, con el anterior comentario de ninguna manera pretendo desconocer la independencia de la que goza la Superintendencia de Industria y Comercio al momento de analizar los méritos de patentabilidad de una solicitud, de acuerdo con las disposiciones del Convenio de París para la protección de la propiedad industrial.

Sin embargo, sí considero de gran importancia resaltar el hecho de que la Oficina de Patentes Europea no considera que el documento WO 2004/076413 sea relevante frente al análisis de la novedad y el nivel inventivo de la solicitud de patente en cuestión, hecho que indiscutiblemente representa un claro indicio de la patentabilidad de la presente invención.

6. CONCLUSIÓN.

Para finalizar me permito señalar que los argumentos discutidos en el presente escrito han establecido de forma irrefutable que la persona versada en la materia no podría de ninguna manera escoger específicamente ciertas secciones estructurales de

D1 y modificarlas de forma particular para obtener los compuestos reclamados, toda vez que dicho documento no sugiere de forma alguna dichos cambios ni su posible utilidad.

Sumado a lo anterior, se ha demostrado que no es posible tener certeza con respecto al efecto que tendrían cambios estructurales realizados a una molécula sobre la actividad biológica y el efecto terapéutico de esta, por lo que claramente aún cuando la persona versada en la materia pensara en realizar el cambio de los sustituyentes sobre los compuestos de D1, no podría predecir que las moléculas así obtenidas tendrían la actividad biológica de los compuestos de la presente solicitud y que a la vez tendrían el efecto terapéutico de modular el metabolismo de la glucosa al igual que los compuestos de D1.

Adicionalmente, se estableció que al no ser obvios ni evidentes, ni ser posible predecir su actividad biológica y su efecto terapéutico, los compuestos de la invención se ajustan completamente a lo preceptuado por el Artículo 18 de la Decisión 486.

Consecuentemente, es irrefutable que la presente solicitud conlleva Nivel Inventivo frente al estado del arte más próximo.

7. Anexo me permito presentar:

(a) Copia de las páginas **98** a **107** que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio que consta de **14** reivindicaciones.

(b) Copia de la tabla de valores de IC₅₀ de inhibición de la 11beta-HSD1 humana donde se encuentran algunos de los compuestos ahora reclamados.

(c) Copia de la página 464 del libro Gennaro, A Editor "*Remington: The Science and practice of Pharmacy*" 20th edition, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000.

(d) Copia de la página 82 de Korolkovas, Adrejus "*Essential of Medicinal Chemistry*" 2nd edition, John Wiley & Sons, New York, 1988.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T. P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte
Identificada (o) con: C.C. 39.690.713 y tarjeta profesional de abogado No. 53.215 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C/P. C. Decreto. 2282 de mod. 35)

Alicia Lloreda Ricaurte
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén
FIRMA DE LA(EL) COMPARARENTE

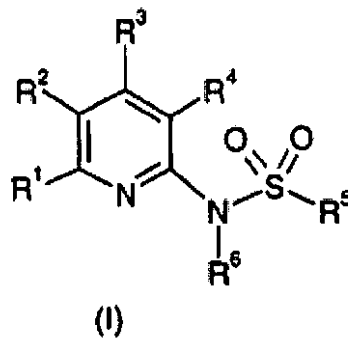
01 ABO. 2011



Jeimy Nataly
Morales Betrán
C.C. 1.015.398.013
V.Ba. 14

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula



en donde

R¹ es hidrógeno, alquiloC₁-C₈, cicloalquiloC₃-C₈, hidroxialquiloC₁-C₈, alcoxiC₁-C₈alquiloC₁-C₈, arilo, aminocarbonilalquiloC₁-C₈, cicloalquilC₃-C₈alcoxiC₁-C₈alquiloC₁-C₈, arilalquiloC₁-C₈alquiloC₁-C₈ o haloalcoxiC₁-C₈alquiloC₁-C₈;

R² es hidrógeno, cicloalquilC₃-C₈alcoxiC₁-C₈alquiloC₁-C₈, alcoxiC₁-C₈alquiloC₁-C₈, piperidilo, pirrolidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, arilalquiloC₁-C₈ o ariloxi;

R³ es hidrógeno o alquiloC₁-C₈;

R⁴ es hidrógeno, alquiloC₁-C₈ o halógeno;

R⁵ es fenilo, naftilo o piperidilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquiloC₁-C₈, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi y arilo;

R⁶ es hidrógeno o alquiloC₁-C₈;

y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos; con la condición de que se excluye el compuesto N-(6-(1,1-dimetiletil)-2-piridinil)-4-metil-bencenosulfonamida, y en caso de que R¹ sea hidrógeno o metilo, entonces R² no es hidrógeno o metilo;

y en donde

el término "heterociclilo" significa tiofenilo, quinolilo, piperidilo, morfolilo, tiomorfolilo, oxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirrolidinilo y tiazolilo; y

el término "arilo", solo o en combinación, significa un fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₈, halógeno, alcoxi C₁-C₈, trifluorometoxi, nitro y trifluorometilo.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁵ es fenilo, naftilo o piperidilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₈, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi y arilo.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R⁵ es fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₈, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi y arilo.

4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R⁶ es hidrógeno.

5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R¹ es alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquilo C₁-C₈, arilo, aminocarbonilalquilo C₁-C₈, cicloalquil C₃-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquilo C₁-C₈, arilalquilo C₁-C₈ o trifluoroalcoxi C₁-C₈, alquilo C₁-C₈.

6. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R¹ es hidrógeno.

7. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R² es hidrógeno, cicloalquil C₃-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₈, piperidilo, pirrolidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, arilalquilo C₁-C₈ o ariloxi.

8. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R³ es hidrógeno.

9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R⁴ es hidrógeno o halógeno.

10. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R⁴ es hidrógeno.

11. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 seleccionados de:

3-cloro-N-(6-etil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
(6-etil-piridin-2-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico;
(6-propil-piridin-2-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico;
3-cloro-2-metil-N-(6-propil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;
(6-propil-piridin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico;
3,4-dicloro-N-(6-propil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;
2,5-difluoro-N-(6-propil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;
2,4-dicloro-6-metil-N-(6-propil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;
(6-propil-piridin-2-il)-amida del ácido 5-cloro-naftalen-2-sulfónico;
3,4-dimetoxi-N-(6-propil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;
4,5-dicloro-2-fluoro-N-(6-propil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;
2,4-dicloro-5-metil-N-(6-propil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;
(6-propil-piridin-2-il)-amida del ácido piperidin-1-sulfónico;
3-cloro-N-(6-isopropil-piridin-2-il)-4-metil-bencenosulfonamida;
2,5-difluoro-N-(6-isopropil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;
2,4-dicloro-N-(6-isopropil-piridin-2-il)-5-metil-bencenosulfonamida;
N-(6-isopropil-piridin-2-il)-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida;
(6-isopropil-piridin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico;
N-(6-isopropil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida;
N-[6-(2-Cloro-fenil)-piridin-2-il]-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida;
3-cloro-N-[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida;
[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido bifenil-4-sulfónico;
3-cloro-N-[6-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida;
3-cloro-N-[6-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida;
3-cloro-N-[6-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida;
3-cloro-N-[6-(2,5-dicloro-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida;
N-[6-(2,5-dicloro-fenil)-piridin-2-il]-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida;
3-Cloro-N-[6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida;
N-[6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-il]-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida;

3-cloro-N-[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida;
 5-fluoro-N-[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida;
 3-cloro-2-metil-N-[6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida;
 5-fluoro-2-metil-N-[6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida;
 N-[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-il]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida;
 N-[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida;
 3-cloro-N-[6-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida;
 3-cloro-N-[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida;
 5-fluoro-N-[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida;
 2,5-difluoro-N-[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida;
 2,4-dicloro-N-[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida;
 3,4-dicloro-N-[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida;
 2-[6-(bifenil-4-sulfonilamino)-piridin-2-il]-N,N-dietil-acetamida;
 N,N-dietil-2-[6-(4'-fluoro-bifenil-4-sulfonilamino)-piridin-2-il]-acetamida;
 2-[6-(4-fluoro-bifenil-4-sulfonilamino)-piridin-2-il]-N-(2-metoxi-etil)-acetamida;
 2-[6-(3-cloro-2-metil-bencenosulfonilamino)-piridin-2-il]-N,N-dietil-acetamida;
 2-[6-(3,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-piridin-2-il]-N,N-dietil-acetamida;
 2-[6-(3-cloro-2-metil-bencenosulfonilamino)-3-metil-piridin-2-il]-N,N-dietil-acetamida;
 2-[6-(3,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-3-metil-piridin-2-il]-N,N-dietil-acetamida;
 3-cloro-N-(6-hidroximetil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
 3-cloro-N-(6-metoximetil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
 2,5-difluoro-N-(6-metoximetil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;
 3-cloro-N-(6-metoximetil-piridin-2-il)-4-metil-bencenosulfonamida;
 N-(6-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida;
 5-fluoro-N-(6-metoximetil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
 2,5-difluoro-N-(6-hidroximetil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;
 (6-hidroximetil-piridin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico;
 3-cloro-N-(6-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-4-metil-bencenosulfonamida;
 N-(6-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida;
 3-cloro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-4-metil-bencenosulfonamida;
 3-cloro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida;
 2,5-Difluoro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida;
 5-fluoro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida;
 (6-metoximetil-piridin-2-il)-amida del ácido piperidin-1-sulfónico;
 (6-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-amida del ácido piperidin-1-sulfónico;

3-cloro-N-(6-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
 3,4-dicloro-N-(6-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;
 4-fluoro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida;
 N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida;
 3-cloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
 N-(5-ciclopropil-metoximetil-piridin-2-il)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida;
 4-cloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-3-metil-bencenosulfonamida;
 N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida;
 (5-ciclopropil-metoximetil-piridin-2-il)-amida del ácido piperidin-1-sulfónico;
 3-cloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-il)-2-metil-
 bencenosulfonamida;
 N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-il)-2,5-difluoro-
 bencenosulfonamida;
 N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-il)-5-fluoro-2-metil-
 bencenosulfonamida;
 N-(5-metoximetil-6-metil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida;
 3-cloro-N-(5-metoximetil-6-metil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
 N-[5-(4-Fluoro-benciloximetil)-6-metil-piridin-2-il]-3-
 trifluorometilbencenosulfonamida;
 3-cloro-N-[5-(4-fluoro-benciloximetil)-6-metil-piridin-2-il]-2-
 metilbencenosulfonamida;
 N-(5-etoximetil-6-metil-piridin-2-il)-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 3-cloro-N-(5-etoximetil-6-metil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
 3-cloro-N-(6-ciclopropil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
 (6-ciclopropil-piridin-2-il)-amida del ácido naftalen-1-sulfónico;
 4-cloro-N-(6-ciclopropil-piridin-2-il)-2,5-dimetil-bencenosulfonamida;
 4-cloro-N-(6-ciclopropil-piridin-2-il)-3-metil-bencenosulfonamida;
 N-(6-ciclopropil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida;
 2,4-dicloro-N-(6-ciclopropil-piridin-2-il)-5-metilbencenosulfonamida;
 (6-ciclopropil-piridin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico;
 N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida;
 N-(5-etoximetil-6-metil-piridin-2-il)-3,5-bis-trifluorometil-bencenosulfonamida;
 4-cloro-N-(5-etoximetil-6-metil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida;
 4-cloro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometil-
 bencenosulfonamida;
 4-cloro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-2,5-dimetil-
 bencenosulfonamida;

3-cloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;
 2,4-dicloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-6-metil-bencenosulfonamida;
 N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-4-fluoro-3-trifluorometil-
 bencenosulfonamida;
 3-cloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;
 2,4-dicloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-il)-6-metil-
 bencenosulfonamida;
 N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-
 bencenosulfonamida;
 2,4-difluoro-N-[6-(3-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida;
 3-cloro-N-[6-(3-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida;
 2,4-dicloro-N-[6-(3-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-6-metil-
 bencenosulfonamida;
 2,4-difluoro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida;
 3-cloro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida;
 2,4-dicloro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-6-metil-
 bencenosulfonamida;
 N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-il)-4-fluoro-3-trifluorometil-
 bencenosulfonamida;
 4-fluoro-N-[6-(3-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometil-
 bencenosulfonamida;
 4-fluoro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometil-
 bencenosulfonamida;
 N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometoxi-bencenosulfonamida;
 N-(6-metoximetil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida;
 2,4-dicloro-N-(6-metoximetil-piridin-2-il)-6-metil-bencenosulfonamida;
 3-cloro-N-(6-metoximetil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;
 3-trifluorometil-N-[6-(3,3,3-trifluoro-propoximetil)-piridin-2-il]-
 bencenosulfonamida;
 2,4-dicloro-6-metil-N-[6-(3,3)3-trifluoro-propoximetil)-piridin-2-il]-
 bencenosulfonamida;
 N-[6-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida;
 2,4-dicloro-6-metil-N-[6-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-piridin-2-il]-
 bencenosulfonamida;
 3-cloro-N-[6-(2-ciclopropil-etoximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida;
 N-[6-(2-ciclopropil-etoximetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida;
 N-[6-(2-ciclopropil-etoximetil)-piridin-2-il]-4-fluoro-3-trifluorometil-
 bencenosulfonamida;

2,4-dicloro-N-[6-(2-ciclopropil-etoximetil)-piridin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida;

2,4-dicloro-5-metil-N-[6-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida;

2-cloro-N-[6-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-piridin-2-il]-5-trifluorometil-bencenosulfonamida;

2,4-dicloro-N-[6-(3-cloro-benciloximetil)-piridin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida;

N-[6-(3-cloro-benciloximetil)-piridin-2-il]-4-fluoro-3-trifluorometil-bencenosulfonamida;

N-[6-(4-cloro-benciloximetil)-piridin-2-il]-4-fluoro-3-trifluorometil-bencenosulfonamida;

2,4-dicloro-N-[6-(4-cloro-benciloximetil)-piridin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida;

3-cloro-2-metil-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-il)-bencenosulfonamida;

3-cloro-2-metil-N-(5-pirrolidin-1-il-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;

3-cloro-2-metil-N-(5-morfolin-4-il-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;

N-(5-bencil-piridin-2-il)-3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida;

3-cloro-2-metil-N-(5-fenetil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;

3-cloro-2-metil-N-(6-metil-5-fenetil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;

3-cloro-2-metil-N-(5-tiomorfolin-4-il-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;

2,4-dicloro-N-{5-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-piridin-2-il}-6-metil-bencenosulfonamida;

3-cloro-N-{5-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piridin-2-il}-2-metil-bencenosulfonamida;

3-cloro-N-{5-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-piridin-2-il}-2-metil-bencenosulfonamida;

3-cloro-2-metil-N-{5-[2-(2-trifluorometil-fenil)-etil]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida;

3-cloro-N-{5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piridin-2-il}-2-metil-bencenosulfonamida;

3-cloro-2-metil-N-(5-fenoxi-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;

3-cloro-N-[5-(2-cloro-fenoxi)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida;

3-cloro-N-[5-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida;

2,4-dicloro-6-metil-N-(5-fenoxi-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;

2,4-dicloro-N-[5-(2-cloro-fenoxi)-piridin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida; y

2,4-dicloro-N-[5-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida.

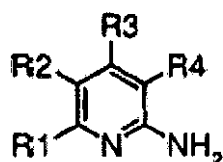
12. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 seleccionados de:

3-Cloro-N-(6-etil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
 (6-propil-piridin-2-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico;
 3-cloro-2-metil-N-(6-propil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;
 2,4-dicloro-6-metil-N-(6-propil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;
 (6-propil-piridin-2-il)-amida del ácido 5-cloro-naftalen-2-sulfónico;
 3-cloro-N-(6-isopropil-piridin-2-il)-4-metil-bencenosulfonamida;
 N-(6-isopropil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida;
 3-cloro-2-metil-N-[6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida;
 2,5-difluoro-N-[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida;
 2,4-dicloro-N-[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida;
 2-[6-(3-cloro-2-metil-bencenosulfonilamino)-piridin-2-il]-N,N-dietil-acetamida;
 3-cloro-N-(6-hidroximetil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
 3-cloro-N-(6-metoximetil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
 3-cloro-N-(6-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
 3,4-dicloro-N-(6-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;
 4-fluoro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida;
 N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida;
 3-cloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
 3-cloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
 3-cloro-N-(5-metoximetil-6-metil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
 N-(5-etoximetil-6-metil-piridin-2-il)-3-trifluorometilbencenosulfonamida;
 3-cloro-N-(6-ciclopropil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
 (6-ciclopropil-piridin-2-il)-amida del ácido Naftalen-1-sulfónico;
 4-cloro-N-(6-ciclopropil-piridin-2-il)-2,5-dimetil-bencenosulfonamida;
 N-(6-ciclopropil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida;
 N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida;
 4-cloro-N-(5-etoximetil-6-metil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida;
 2,4-dicloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-6-metil-bencenosulfonamida;
 N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-4-fluoro-3-trifluorometil-bencenosulfonamida;
 2,4-dicloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-il)-6-metil-bencenosulfonamida;
 N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida;
 2,4-dicloro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida;

4-fluoro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida;
 N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometoxi-bencenosulfonamida;
 N-(6-metoximetil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida;
 3-trifluorometil-N-[6-(3,3,3-trifluoro-propoximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida;
 2,4-dicloro-6-metil-N-[6-(3,3,3-trifluoro-propoximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida;
 2,4-dicloro-6-metil-N-[6-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida;
 2,4-dicloro-N-[6-(2-ciclopropil-etoximetil)-piridin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida;
 2,4-dicloro-N-[6-(3-cloro-benciloximetil)-piridin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida;
 N-[6-(4-cloro-benciloximetil)-piridin-2-il]-4-fluoro-3-trifluorometil-bencenosulfonamida;
 2,4-dicloro-N-[6-(4-cloro-benciloximetil)-piridin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida;
 3-cloro-2-metil-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-il)-bencenosulfonamida;
 3-cloro-2-metil-N-(5-pirrolidin-1-il-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;
 3-cloro-2-metil-N-(5-morfolin-4-il-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;
 N-(5-bencil-piridin-2-il)-3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida;
 3-cloro-2-metil-N-(6-metil-5-fenetil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;
 3-cloro-2-metil-N-(5-tiomorfolin-4-il-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;
 2,4-dicloro-N-{5-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-piridin-2-il}-6-metil-bencenosulfonamida;
 3-cloro-N-{5-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-piridin-2-il}-2-metil-bencenosulfonamida;
 3-cloro-N-{5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piridin-2-il}-2-metil-bencenosulfonamida;
 3-cloro-2-metil-N-(5-fenoxi-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;
 3-cloro-N-[5-(2-cloro-fenoxi)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida;
 3-cloro-N-[5-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida;
 2,4-dicloro-6-metil-N-(5-fenoxi-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;
 2,4-dicloro-N-[5-(2-cloro-fenoxi)-piridin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida; y
 2,4-dicloro-N-[5-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida.

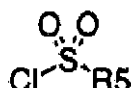
13. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 que comprende:

a) la reacción de un compuesto de acuerdo con la fórmula

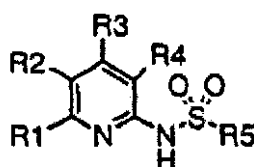


II

en la presencia de un compuesto de acuerdo con la fórmula



con el fin de obtener un compuesto de la fórmula

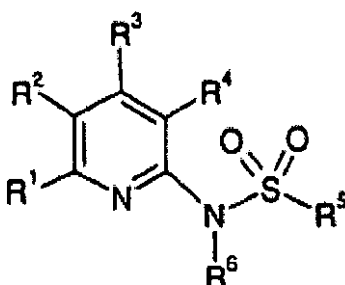


Ia

;

y opcionalmente

b) la reacción adicional en la presencia de un compuesto de la fórmula R^6 -X con el fin de obtener un compuesto de la fórmula

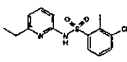
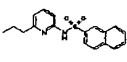
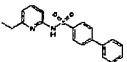
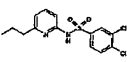
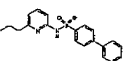
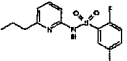
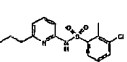
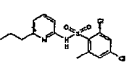


(I)

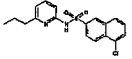
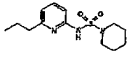
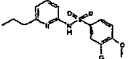
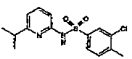
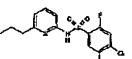
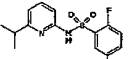
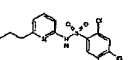
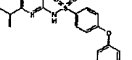
;

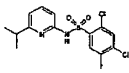
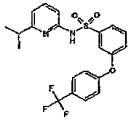
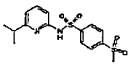
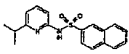
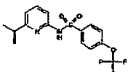
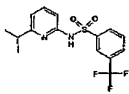
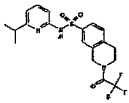
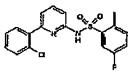
en donde R^1 a R^6 se definen como en la reivindicación 1 y X es Cl, Br o I.

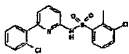
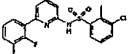
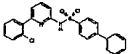
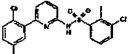
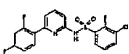
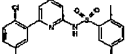
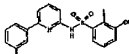
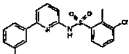
14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un vehículo terapéuticamente inerte.

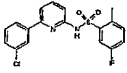
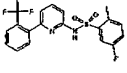
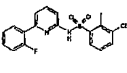
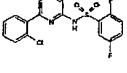
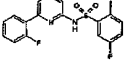
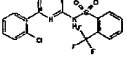
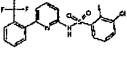
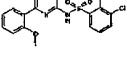
Structure	Name	IC50 human uM	Example Nr	Structure	Name	IC50 human uM	Example Nr
	3-Chloro-N-(6-ethyl-pyridin-2-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide	0.02	6		Naphthalene-2-sulfonic acid (6-propyl-pyridin-2-yl)-amide	0.01	15
	Biphenyl-4-sulfonic acid (6-ethyl-pyridin-2-yl)-amide	0.01	7		3,4-Dichloro-N-(6-propyl-pyridin-2-yl)-benzenesulfonamide	0.003	18
	Biphenyl-4-sulfonic acid (6-propyl-pyridin-2-yl)-amide	0.001	9		2,5-Difluoro-N-(6-propyl-pyridin-2-yl)-benzenesulfonamide	0.05	19
	3-Chloro-2-methyl-N-(6-propyl-pyridin-2-yl)-benzenesulfonamide	0.036	10		2,4-Dichloro-6-methyl-N-(6-propyl-pyridin-2-yl)-benzenesulfonamide	0.003	20

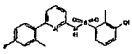
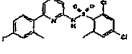
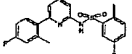
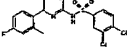
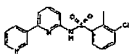
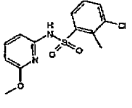
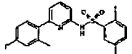
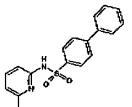
Exp. 07-040.33+
b)

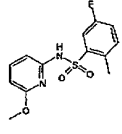
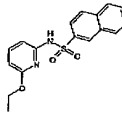
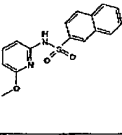
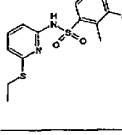
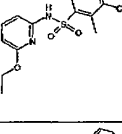
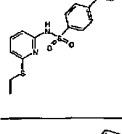
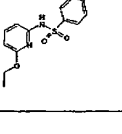
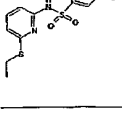
Structure	Name	IC50 human uM	Example Nr	Structure	Name	IC50 human uM	Example Nr
	5-Chloro-naphthalene-2-sulfonic acid (6-propyl-pyridin-2-yl)-amide	0.006	21		Piperidine-1-sulfonic acid (6- propyl-pyridin-2-yl)-amide	0.0993	25
	3,4-Dimethoxy-N-(6-propyl-pyridin- 2-yl)-benzenesulfonamide	0.58	22		3-Chloro-N-(6-isopropyl-pyridin-2- yl)-4-methyl-benzenesulfonamide	0.01	26
	4,5-Dichloro-2-fluoro-N-(6-propyl- pyridin-2-yl)-benzenesulfonamide	0.001	23		2,5-Difluoro-N-(6-isopropyl-pyridin- 2-yl)-benzenesulfonamide	0.27	27
	2,4-Dichloro-5-methyl-N-(6-propyl- pyridin-2-yl)-benzenesulfonamide	0.006	24		N-(6-isopropyl-pyridin-2-yl)-4-(4- trifluoromethyl-phenoxy)- benzenesulfonamide	0.0356	28

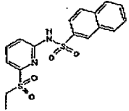
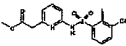
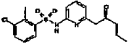
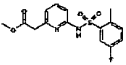
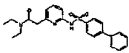
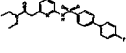
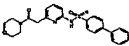
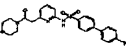
Structure	Name	IC50 human uM	Example Nr	Structure	Name	IC50 human uM	Example Nr
	2,4-Dichloro-N-(6-isopropyl-pyridin-2-yl)-5-methyl-benzenesulfonamide	0.019	29		N-(6-Isopropyl-pyridin-2-yl)-3-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-benzenesulfonamide	0.05	33
	N-(6-Isopropyl-pyridin-2-yl)-4-methanesulfonyl-benzenesulfonamide	5.27	30		Naphthalene-2-sulfonic acid (6-isopropyl-pyridin-2-yl)-amide	0.004	34
	N-(6-Isopropyl-pyridin-2-yl)-4-trifluoromethoxy-benzenesulfonamide	0.0157	31		N-(6-Isopropyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide	0.06	35
	2-(2,2,2-Trifluoro-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-7-sulfonic acid (6-isopropyl-pyridin-2-yl)-amide	0.7	32		N-[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridin-2-yl]-5-fluoro-2-methyl-benzenesulfonamide	0.0276	36

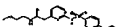
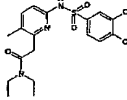
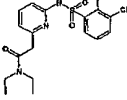
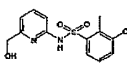
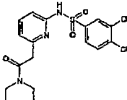
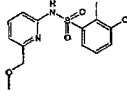
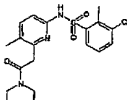
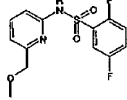
Structure	Name	IC50 human uM	Example Nr	Structure	Name	IC50 human uM	Example Nr
	3-Chloro-N-[6-(2-chloro-phenyl)-pyridin-2-yl]-2-methyl-benzenesulfonamide	0.04	37		3-Chloro-N-[6-(2,3-difluoro-phenyl)-pyridin-2-yl]-2-methyl-benzenesulfonamide	0.14	41
	Biphenyl-4-sulfonic acid [6-(2-chloro-phenyl)-pyridin-2-yl]-amide	0.047	38		3-Chloro-N-[6-(2,5-dichloro-phenyl)-pyridin-2-yl]-2-methyl-benzenesulfonamide	2.1	42
	3-Chloro-N-[6-(2,4-difluoro-phenyl)-pyridin-2-yl]-2-methyl-benzenesulfonamide	0.3863	39		N-[6-(2,5-Dichloro-phenyl)-pyridin-2-yl]-5-fluoro-2-methyl-benzenesulfonamide	1.7	43
	3-Chloro-N-[6-(3-fluoro-phenyl)-pyridin-2-yl]-2-methyl-benzenesulfonamide	3.169	40		3-Chloro-N-[6-(3-chloro-phenyl)-pyridin-2-yl]-2-methyl-benzenesulfonamide	0.24	44

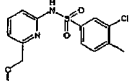
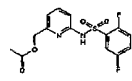
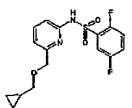
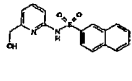
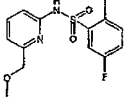
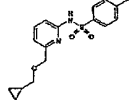
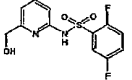
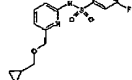
Structure	Name	IC50 human uM	Example Nr	Structure	Name	IC50 human uM	Example Nr
	N-[6-(3-Chloro-phenyl)-pyridin-2-yl]-5-fluoro-2-methyl-benzenesulfonamide	1.53	45		5-Fluoro-2-methyl-N-[6-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide	0.6	49
	3-Chloro-N-[6-(2-fluoro-phenyl)-pyridin-2-yl]-2-methyl-benzenesulfonamide	0.94	46		N-[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridin-2-yl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide	0.8	50
	5-Fluoro-N-[6-(2-fluoro-phenyl)-pyridin-2-yl]-2-methyl-benzenesulfonamide	1.9	47		N-[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridin-2-yl]-2-trifluoromethyl-benzenesulfonamide	1.06	51
	3-Chloro-2-methyl-N-[6-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide	0.03	48		3-Chloro-N-[6-(2-methoxy-phenyl)-pyridin-2-yl]-2-methyl-benzenesulfonamide	0.59	52

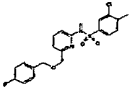
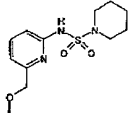
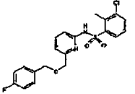
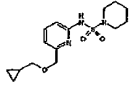
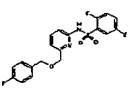
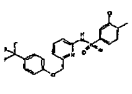
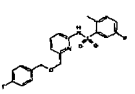
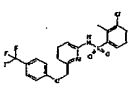
Structure	Name	IC50 human uM	Example Nr	Structure	Name	IC50 human uM	Example Nr
	3-Chloro-N-[6-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-2-methyl-benzenesulfonamide	0.094	53		2,4-Dichloro-N-[6-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-6-methyl-benzenesulfonamide	0.007	57
	5-Fluoro-N-[6-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-2-methyl-benzenesulfonamide	2.46	54		3,4-Dichloro-N-[6-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide	0.57	58
	N-[2,3'-bipyridinyl-6-yl]-3-chloro-2-methyl-benzenesulfonamide	5.4	55		3-Chloro-N-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide	0.538	59
	2,5-Difluoro-N-[6-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide	0.023	56		Biphenyl-4-sulfonic acid (6-methoxy-pyridin-2-yl)-amide	0.05	60

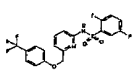
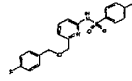
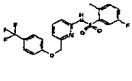
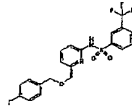
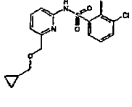
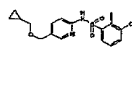
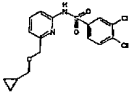
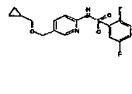
Structure	Name	IC50 human uM	Example Nr	Structure	Name	IC50 human uM	Example Nr
	5-Fluoro-N-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide	2.59	61		Naphthalene-2-sulfonic acid (6-ethoxy-pyridin-2-yl)-amide	0.46	65
	Naphthalene-2-sulfonic acid (6-methoxy-pyridin-2-yl)-amide	1.17	62		3-Chloro-N-(6-ethylsulfanyl-pyridin-2-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide	0.015	66
	3-Chloro-N-(6-ethoxy-pyridin-2-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide	0.45	63		Biphenyl-4-sulfonic acid (6-ethylsulfanyl-pyridin-2-yl)-amide	0.003	67
	Biphenyl-4-sulfonic acid (6-ethoxy-pyridin-2-yl)-amide	0.16	64		Naphthalene-2-sulfonic acid (6-ethylsulfanyl-pyridin-2-yl)-amide	0.072	68

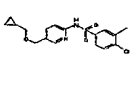
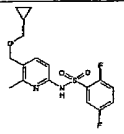
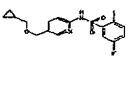
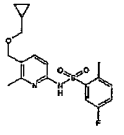
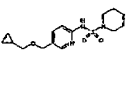
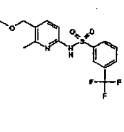
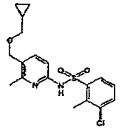
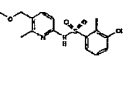
Structure	Name	IC50 human uM	Example Nr	Structure	Name	IC50 human uM	Example Nr
	Naphthalene-2-sulfonic acid [6-ethanesulfonyl-pyridin-2-yl]-amide	3.35	69		[6-(3-Chloro-2-methyl-benzenesulfonylamino)-pyridin-2-yl]-acetic acid methyl ester	0.3	73
	3-Chloro-2-methyl-N-[6-(2-oxopentyl)-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide	0.02	70		[6-(5-Fluoro-2-methyl-benzenesulfonylamino)-pyridin-2-yl]-acetic acid methyl ester	0.6594	74
	2-[6-(Biphenyl-4-sulfonylamino)-pyridin-2-yl]-N,N-diethyl-acetamide	0.02	71		N,N-Diethyl-2-[6-(4'-fluoro-biphenyl-4-sulfonylamino)-pyridin-2-yl]-acetamide	0.007	75
	Biphenyl-4-sulfonic acid [6-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-pyridin-2-yl]-amide	0.112	72		4-Fluoro-biphenyl-4-sulfonic acid [6-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-pyridin-2-yl]-amide	0.1369	76

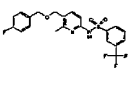
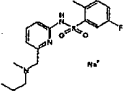
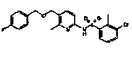
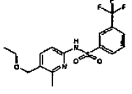
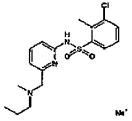
Structure	Name	IC50 human uM	Example Nr	Structure	Name	IC50 human uM	Example Nr
	2-[6-(4-Fluoro-biphenyl-4-sulfonylamino)-pyridin-2-yl]-N-(2-methoxy-ethyl)-acetamide	0.057	77		2-[6-(3,4-Dichloro-benzenesulfonylamino)-3-methyl-pyridin-2-yl]-N,N-diethyl-acetamide	0.58	81
	2-[6-(3-Chloro-2-methyl-benzenesulfonylamino)-pyridin-2-yl]-N,N-diethyl-acetamide	0.009	78		3-Chloro-N-(6-hydroxymethyl-pyridin-2-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide	0.047	82
	2-[6-(3,4-Dichloro-benzenesulfonylamino)-pyridin-2-yl]-N,N-diethyl-acetamide	0.01	79		3-Chloro-N-(6-methoxymethyl-pyridin-2-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide	0.0112	83
	2-[6-(3-Chloro-2-methyl-benzenesulfonylamino)-3-methyl-pyridin-2-yl]-N,N-diethyl-acetamide	0.29	80		2,5-Difluoro-N-(6-methoxymethyl-pyridin-2-yl)-benzenesulfonamide	0.307	84

Structure	Name	IC50 human uM	Example Nr	Structure	Name	IC50 human uM	Example Nr
	3-Chloro-N-(6-methoxymethyl-pyridin-2-yl)-4-methyl-benzenesulfonamide	0.1385	85		Acetic acid 6-(2,5-difluoro-benzenesulfonylamino)-pyridin-2-ylmethyl ester	0.97	89
	N-(6-Cyclopropylmethoxymethyl-pyridin-2-yl)-2,5-difluoro-benzenesulfonamide	0.267	86		Naphthalene-2-sulfonic acid (6-hydroxymethyl-pyridin-2-yl)-amide	1.2	90
	5-Fluoro-N-(6-methoxymethyl-pyridin-2-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide	0.58	87		3-Chloro-N-(6-cyclopropylmethoxymethyl-pyridin-2-yl)-4-methyl-benzenesulfonamide	0.049	91
	2,5-Difluoro-N-(6-hydroxymethyl-pyridin-2-yl)-benzenesulfonamide	0.5	88		N-(6-Cyclopropylmethoxymethyl-pyridin-2-yl)-5-fluoro-2-methyl-benzenesulfonamide	0.139	92

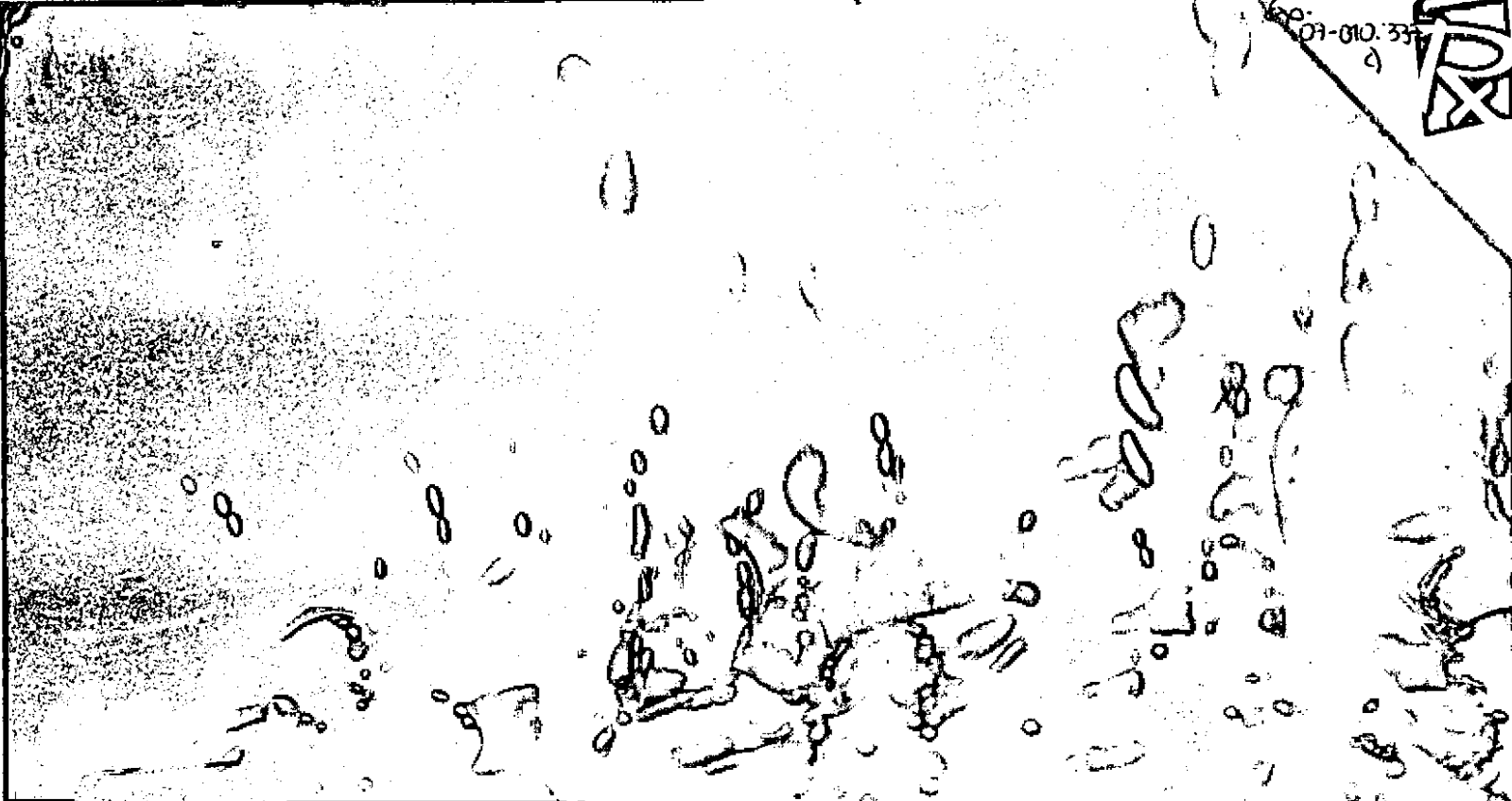
Structure	Name	IC50 human uM	Example Nr	Structure	Name	IC50 human uM	Example Nr
	3-Chloro-N-[6-(4-fluorobenzyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-4-methyl-benzenesulfonamide	0.0163	93		Piperidine-1-sulfonic acid (6-methoxymethyl-pyridin-2-yl)-amide	0.37	97
	3-Chloro-N-[6-(4-fluorobenzyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-2-methyl-benzenesulfonamide	0.0189	94		Piperidine-1-sulfonic acid (6-cyclopropylmethoxymethyl-pyridin-2-yl)-amide	0.0979	98
	2,5-Difluoro-N-[6-(4-fluorobenzyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide	0.039	95		3-Chloro-4-methyl-N-[6-(4-trifluoromethyl-phenoxy)methyl]-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide	0.55	99
	5-Fluoro-N-[6-(4-fluorobenzyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-2-methyl-benzenesulfonamide	0.0275	96		3-Chloro-2-methyl-N-[6-(4-trifluoromethyl-phenoxy)methyl]-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide	0.17	100

Structure	Name	IC50 human uM	Example Nr	Structure	Name	IC50 human uM	Example Nr
	2,5-Difluoro-N-[6-(4-trifluoromethyl-phenoxy)methyl]-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide	0.31	101		4-Fluoro-N-[6-(4-fluoro-benzyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide	0.016	105
	5-Fluoro-2-methyl-N-[6-(4-trifluoromethyl-phenoxy)methyl]-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide	1.01	102		N-[6-(4-Fluoro-benzyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide	0.0015	106
	3-Chloro-N-(6-cyclopropylmethoxymethyl-pyridin-2-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide	0.002	103		3-Chloro-N-(5-cyclopropylmethoxymethyl-pyridin-2-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide	0.01	107
	3,4-Dichloro-N-(6-cyclopropylmethoxymethyl-pyridin-2-yl)-benzenesulfonamide	0.004	104		N-(5-Cyclopropyl-methoxymethyl-pyridin-2-yl)-2,5-difluoro-benzenesulfonamide	0.137	108

Structure	Name	IC50 human uM	Example Nr	Structure	Name	IC50 human uM	Example Nr
	4-Chloro-N-(5-cyclopropylmethoxymethyl-pyridin-2-yl)-3-methyl-benzenesulfonamide	0.02	109		N-(5-Cyclopropylmethoxymethyl-6-methyl-pyridin-2-yl)-2,5-difluoro-benzenesulfonamide	0.12	113
	N-(5-Cyclopropylmethoxymethyl-6-fluoro-2-methyl-pyridin-2-yl)-5-fluoro-2-methyl-benzenesulfonamide	0.37	110		N-(5-Cyclopropylmethoxymethyl-6-methyl-pyridin-2-yl)-5-fluoro-2-methyl-benzenesulfonamide	0.06	114
	Piperidine-1-sulfonic acid (5-cyclopropyl-methoxymethyl-pyridin-2-yl)-amide	0.0895	111		N-(5-Methoxymethyl-6-methyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide	0.07	115
	3-Chloro-N-(5-cyclopropylmethoxymethyl-6-methyl-pyridin-2-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide	0.01	112		3-Chloro-N-(5-methoxymethyl-6-methyl-pyridin-2-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide	0.036	116

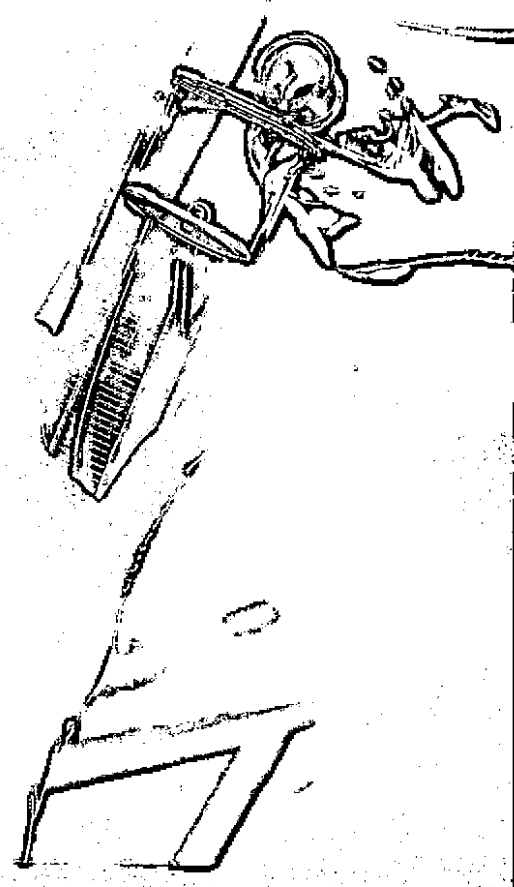
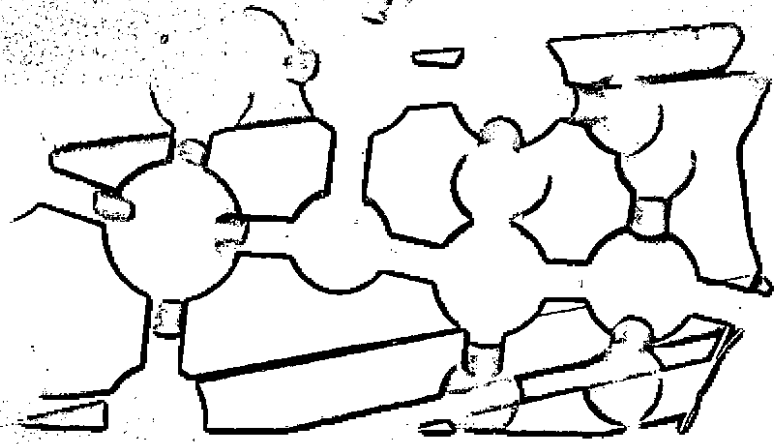
Structure	Name	IC50 human uM	Example Nr	Structure	Name	IC50 human uM	Example Nr
	N-[5-(4-Fluoro-benzyloxymethyl)-6-methyl-pyridin-2-yl]-3-trifluoromethylbenzenesulfonamide	0.12	117		5-Fluoro-2-methyl-N-[(methyl-propyl-amino)-methyl]-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide sodium salt	0.05	122
	3-Chloro-N-[5-(4-fluoro-benzyloxymethyl)-6-methyl-pyridin-2-yl]-2-methylbenzenesulfonamide	0.19	118				
	N-(5-Ethoxymethyl-6-methyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethylbenzenesulfonamide		119				
	3-Chloro-2-methyl-N-[(methyl-propyl-amino)-methyl]-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide sodium salt	0.4	121				

F. Hoffmann - in 1906 116
60-07-010.337
9



REMIINGTON

**The Science and
Practice of Pharmacy**
20TH EDITION



2 0 T H E D I T I O N

Remington: The Science and Practice of Pharmacy

ALFONSO R GENNARO

Chairman of the Editorial Board
and Editor

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
- BIBLIOTECA -

615

REM

Salazar
480.000
7/1

Remington: The Science and Practice of Pharmacy . . . *A treatise on the theory and practice of the pharmaceutical sciences, with essential information about pharmaceutical and medicinal agents; also, a guide to the professional responsibilities of the pharmacist as the drug information specialist of the health team* . . . *A textbook and reference work for pharmacists, physicians, and other practitioners of the pharmaceutical and medical sciences.*

EDITORS

Alfonso R Gennaro, <i>Chair</i>	Nicholas G Popovich
Ara H Der Marderosian	Roger L Schnaare
Glen R Hanson	Joseph B Schwartz
Thomas Medwick	H Steve White

AUTHORS

The 119 chapters of this edition of *Remington* were written by the editors, by members of the Editorial Board, and by the authors listed on pages viii to x.

Managing Editor

John E Hoover, BSc (Pharm)

Editorial Assistant

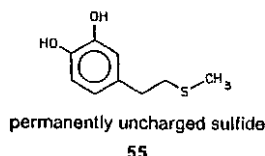
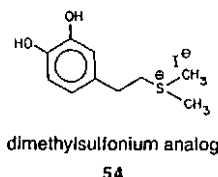
Bonnie Brigham Packer, RNC, BA

Director

Philip P Gerbino 1995–2000

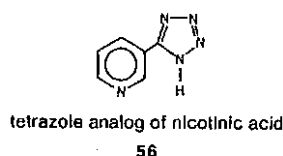
Twentieth Edition—2000

Published in the 180th year of the
PHILADELPHIA COLLEGE OF PHARMACY AND SCIENCE



is active as a D_2 -dopamine agonist, whereas the permanently uncharged sulfide (55) is inactive as a D_2 -dopamine agonist.⁶ This suggests that the uncharged form of a dopamine agonist is unlikely to produce D_2 -dopamine activity. It also has been found using this approach that both charged agonists and antagonists are responsible for binding to and activating dopamine D_2 -receptors. This work, along with observations made using agents that interact with carboxyl groups that block dopaminergic receptors, indicate an ionic attraction between dopamine D_2 -agonists and D_2 -antagonists, and illustrate that the dopamine receptor is critical for binding to the receptor.

In order to improve on the pharmacological activity of a drug or to enhance metabolic stability, various replacements of acid and basic groups have been attempted. One of the bioisosteric replacements of an acid functional group often employed is that of the tetrazole group, which has a $pK_a \sim 4.9$. It was found that the tetrazole analog (56)



of nicotinic acid (57) was more active as an antihyperlipidemic than the parent molecule, nicotinic acid.

Drug Disposition

It should be recognized that a number of factors can affect the interaction of a drug with a receptor, including interatomic distances, shape, size, absolute configuration, rigidity, flexibility, and charge distribution. Some or all of these factors play a part in the consideration of drug design. Normally, by starting the drug-design process at the level of receptors or enzymes, the variables such as absorption, transportation, metabolism, and excretion are set aside temporarily in order to optimize affinity and potency. Regardless of how the medicinal chemist chooses to modify the structure, the process of developing a drug is very complex and the additional factors that must be considered in obtaining a useful drug will be discussed below.

ABSORPTION—Most drugs are administered orally and pass through the stomach, small intestine, and colon; they may be absorbed at any location. During their passage through the gastrointestinal (GI) tract, drugs will experience a range of pH changes starting at about 1.5 in the stomach and reaching as high as pH 8 in the colon. Additionally, drugs are subjected to a variety of enzymes and complexing agents, all of which tend to reduce the effective concentration of the compound.

For a drug to be absorbed (through lipid membranes), it must be present in the fat-soluble un-ionized form. The pK_a of the drug and the pH of the absorption site determine the ease of absorption. Acidic drugs (eg, aspirin) are absorbed best from the stomach, whereas basic compounds (eg, ephedrine) are absorbed preferentially in the small intestine. Permanently ionized molecules (eg, quaternary ammonium salts) lack lipid solubility and usually are absorbed poorly from any region of the GI tract.

TRANSPORT—The blood is the primary carrier of drugs throughout the body. Independent of the method of administration, the drug must pass through several membranes on its way to the active site. Solubility, degree of ionization, and other

colligative properties all affect the transport process. Other factors that complicate the transport process include complexation or protein-binding. Most drugs move through a membrane by a simple diffusion mechanism (passive transport); a few compounds that resemble normal body substrates may bind to transport molecules and are carried via an *active-transport* process in which drugs can move against a concentration gradient—that is, they can be transported from a compartment of low concentration to one of higher concentration.

METABOLISM—As soon as a drug enters the body it becomes susceptible to a variety of metabolic processes that usually *detoxify* the foreign substance. In addition, through oxidation, reduction, hydrolysis, esterification, or conjugation the drug usually is made more water soluble, to enhance its excretion from the body. However, there are instances when a drug metabolite actually may be the active compound, having activity similar to the original compound. Usually, after several biotransformations, the modified form is excreted.

The liver is the primary site of detoxification, but enzyme processes also may occur in the stomach, intestine, and other areas in the body. The metabolic reactions occurring in the liver traditionally are separated into two categories.

1. The drug undergoes what might be termed *functional-group changes*, such as ring or side-chain hydroxylation, nitrogroup reduction, aldehyde oxidation, dealkylation, or deamination.
2. The drug undergoes what is called *conjugation*, in which the metabolized compound combines with solubilizing groups such as glucuronic acid or glycine to form excretable conjugates.

Because drugs can undergo such a wide variety of chemical changes in the body, the specifics of which are unpredictable, the medicinal chemist must at least be aware of these metabolic processes. At some point in the development of a new drug, the molecular structure of the drug may have to be altered in order to change the way in which it is metabolized.

INTERACTION WITH ACTIVE SITES—Ehrlich⁷ first introduced the concept that a drug must first combine with a *receptor* (active site) to produce an effect. A receptor is considered to be a cellular substance on which a drug acts to produce its effects. A receptor may be composed of protein, RNA, or DNA. Proteins are an important set of receptors, and drug action may be a consequence of the influence of a drug on an enzyme. Often, the drugs reserved for cancer and viral diseases interact with DNA.

An *enzyme system* is composed of a *coenzyme*, usually nonprotein in nature; an *apoenzyme* (the protein portion), which also may enjoin a nonprotein prosthetic group; and *cofactors*, often inorganic metallic ions and the substrate, which is acted upon by the enzyme. The *active site* on the enzyme may consist of an anionic, cationic, acidic, basic, and/or neutral sites. In addition, the physical shape of the site is such that the contour of the molecule that interacts with the receptor must have a proper shape to insure a *fit* on the receptor.

BINDING AND STORAGE—It is known that other substances, including mucins and proteins, bind drugs. If the binding force is strong, the drug may combine quickly with the macromolecules and thus be removed from the transport system, metabolized, and excreted. Besides complexation to macromolecules, storage also can occur by partitioning in the body lipids or chelation by bony tissue. In any case, the location and degree of storage is a factor influencing the potency, toxicity, and duration of action of a drug. For example, the short-acting barbiturates are thought to be bound very rapidly by body tissues, and thus the active species is removed quickly from the transport system and its action ceases. Yet suramin sodium has an extremely long biological half-life, with noticeable concentrations evident months after cessation of dosing with the drug.

EXCRETION—The excretion process is coupled closely to metabolism and results in the removal of the drug from the body. Elimination may occur via the kidney, liver, skin, lungs, or GI tract. The route of excretion used is determined largely by

Essentials of medicinal Chemistry
 Andrejus Korokolkovas, Segunda edición

Ed. John Wiley and Sons

B NY 1988

2

DEVELOPMENT OF DRUGS

I. Sources of Drugs

Health, "the state of complete physical, mental and social well-being—and not just the absence of discomfort or disease," is one of the basic human necessities and has been a constant human worry. To preserve health or to restore it, human beings have, since primeval time, made use of a wide variety of resources to avoid and fight disease, principal among these being drugs and related chemicals.

The enormous progress observed in the area of synthetic drugs in the last 40 years tends to obscure the extraordinary role that drugs of natural origin have played, are still playing, and will continue to play in therapeutics. For centuries before people were pondering how to prepare by chemical means compounds useful for the treatment and prophylaxis of a variety of diseases, innumerable biological products were under extensive use. Others were introduced in the nineteenth century and the present one, contemporaneously with the notable development of biological sciences such as medicine and, principally, chemistry, especially in the field of synthesis of organic substances. It may be presumed that with progress in research, dozens and hundreds of active principles extracted from micro-organisms, plants, and animals will enrich the therapeutic arsenal and, in their turn, stimulate chemists to synthesize equal or analogous compounds, especially in consideration of the fact that up to now fewer than 10% of terrestrial plants have been investigated from a phytochemical point of view, and the marine flora and fauna have only recently received the attention they deserve as regards chemical aspects.

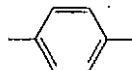
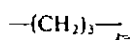
A. Ancient Sources

Analogous to what is occurring at present when an enlightened elite coexists with profoundly ignorant masses, the uncultured classes of some of the ancient peoples had extravagant and absurd opinions regarding the etiology of disease. They believed, for example, that disease was caused by evil spirits or devils, and that the only means of getting rid of a disease was to submit the dwelling of the evil spirit—the patient's body—to all sorts of discomfort and suffering, the thought being that the demon would not put up with the horrible treatment, thus abandoning the body of the diseased, who would then recover. Thus they used to anoint the patient with substances of repugnant odor and appearance, such like urine, feces, and stinking plants, or they resorted to nauseating fumigations.

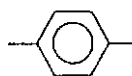
Despite these and other therapeutic measures rooted in mysticism, in which amulets and enchantments, exorcisms, and ceremonial dances all had a part, the basis for the treatment of diseases consisted of drugs of vegetable and animal origin. In view of their ignorance regarding the cause of the disease and the way by which these natural drugs made the symptoms disappear, and trying to establish a relationship between them, some scholars—among them the famous Paracelsus, who lived from 1493 to 1541 and who became the

Table 2.10 (continued)

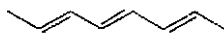
Spacer Groups



Annular Structures

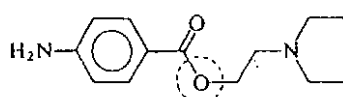


Open Structures

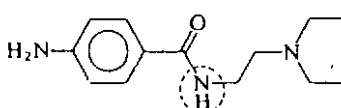


Source: C. W. Thornber, *Q. Rev. Chem. Soc.*, **8**, 563 (1979). Reprinted with permission. Copyright (1979) by The Royal Society of Chemistry.

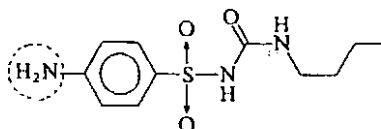
Although it is not possible to achieve pure isosterism, the principles of isosterism and bioisosterism are extensively used to modify the structure of biologically active compounds. Thornber pointed out that "in making a bioisosteric replacement the following parameters of the group being changed could be considered: size, shape (bond angles, hybridization), electronic distribution (polarizability, inductive effects, charge, dipoles), lipid solubility, water solubility, pK_a , chemical reactivity (including likelihood of metabolism), hydrogen bonding capacity." It is "unlikely that any bioisosteric replacement will leave all these parameters undisturbed." This substitution yields not only products whose action is identical to that of compounds taken as models but antagonists as well. Several examples may be cited of natural product equivalents, parametabolites, paravitamins, parahormones, and mimetics, as well as their specific antagonists, antimetabolites, antivivitamins, antihormones, and lytics developed by applying the concept of isosterism:



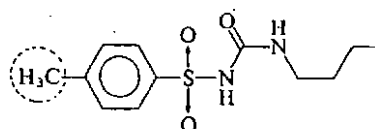
procaine



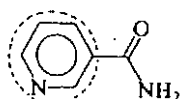
procainamide



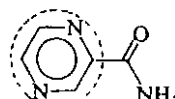
carbutamide



tolbutamide



nicotinamide



pyrazinamide

In recent years, the interchange of Si for C in certain drugs is being studied. The results have been interesting in several cases, such as in derivatives of choline, barbiturates, penicillin, chloramphenicol, meprobamate, and insecticides.