

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.**ABOGADOS**

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

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COME
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-025722- -00009-0000

Fecha: 2012-10-17 16:28:15
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTADep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 38

Re: **PI.-ARRAY BIOPHARMA INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE ÁCIDO FENOXIFENILACÉTICO 4-SUSTITUIDOS".-Clase C07C 233/87.-Expediente número 09-025.722-**

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 25 de Julio de 2012.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **12774**, con respecto a la Claridad y la Concisión del capítulo reivindicatorio, así como también con el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **MODIFICACIONES DEL CAPÍTULO DESCRIPTIVO**

Antes de comenzar, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar de manera voluntaria el texto de la descripción actualmente presentado a fin de corregir algunos errores involuntarios cometidos durante el proceso de preparación del texto de la solicitud internacional PCT/US2007/076378.

A este respecto me permito manifestar que los errores mencionados corresponden errores tipográficos inadvertidos en los que involuntariamente no se asignaron algunas unidades de medida y se asignaron de manera incorrecta los nombres químicos de algunos compuestos.

Dichas modificaciones realizadas son como se resumen a continuación:

Unidades no asignadas:

(i) En el párrafo [00285] de la página 118 se ha agregado el símbolo de gramo (g) al valor de 0.102 que corresponde a la masa del compuesto 2-(4-(4-((2,4-diclorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)-propanoato de ter-butilo allí mencionado.

Para la persona versada en la materia será evidente que esta cantidad de 0.102 corresponde a 0.102 g toda vez que para dicho paso del proceso de síntesis allí revelado, la cantidad de producto obtenido (intermediario o producto final) es mencionada en gramos (véase el Paso A y el Paso C del proceso de síntesis del compuesto 68). Por lo tanto la cantidad del compuesto 2-(4-(4-((2,4-diclorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)-propanoato de ter-butilo obtenido de este paso de síntesis también tiene que ser especificada en gramos. Adicionalmente, para la persona versada en la materia resultará lógico que este valor de 0.102 sea en gramos debido a las cantidades en gramos de los compuestos utilizados para su síntesis.

Errores de nomenclatura:

(ii) En el párrafo [00274] de la página 112 se ha reemplazado el termino "metan-2-il" por "metil" en el nombre del compuesto 4-(4-(2-*ter*-butoxi-2-oxoetil)-2-((N-metilmetan-2-ilsulfonamido)metil)fenoxi)benzoato de metilo, quedando ahora el nombre correcto para dicho compuesto como 4-(4-(2-*ter*-butoxi-2-oxoetil)-2-((N-metilmetilsulfonamido)metil)fenoxi)benzoato de metilo.

Con respecto a esta modificación me permito señalar que dicho compuesto es un intermediario obtenido de la reacción entre 4-(4-(2-*ter*-butoxi-2-oxoetil)-2-(metilsulfonamidometil)fenoxi)benzoato y MeI y dado que es bien sabido que el MeI es utilizado para unir un grupo metilo, para la persona medianamente versada en la materia resultará evidente que el termino "metilo" deberá ser mencionado en el nombre del compuesto obtenido como producto de dicha reacción y por consiguiente el nombre tal como ha sido corregido es el que corresponde a dicho compuesto obtenido de esta reacción.

De conformidad con esta modificación, el nombre de los compuestos obtenidos a partir de 4-(4-(2-*ter*-butoxi-2-oxoetil)-2-((N-metilmetilsulfonamido)metil)fenoxi)benzoato de metilo en los pasos siguientes de la síntesis del producto, paso E en el párrafo [00275] de la página 112, paso F en el párrafo [00276] de la página 113 y el paso G en el párrafo [00277] de las páginas 113 y 114, también han sido corregidos para reemplazar el termino "metan-2-il" por "metil".

(iii) En el párrafo [00285] de la página 118, en la Etapa B el nombre del reactivo "2-(3-ciano-4-fluorofenil)acetato de ter-butilo" ha sido corregido a "2-(3-ciano-4-fluorofenil)propanoato de ter-butilo".

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

Dicha corrección es totalmente lógica toda vez que el reactivo en este paso de la síntesis tiene que corresponder al producto obtenido en el paso anterior del proceso de síntesis (véanse los pasos A, B y C de este proceso de síntesis y los otros procesos de síntesis revelados). En consecuencia, dado que el producto obtenido en la paso A de este proceso de síntesis es el 2-(3-ciano-4-fluorofenil)propanoato de ter-butilo entonces es evidente que el reactivo del paso B debe ser este y no otro.

(iv) Finalmente, en la página 119 el nombre químico del compuesto objeto del Ejemplo 70 se ha modificado de ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-3-metoxifenil)acético ha sido corregido al ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)acético.

Para la persona versada en la materia será evidente que esta corrección es coherente toda vez que el nombre correcto para la estructura química mostrada para el compuesto del Ejemplo 70 según las reglas de nomenclatura de la IUPAC es el ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)acético.

En conexión con las anteriores modificaciones me permito manifestar que estas de ninguna manera amplían el alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada, toda vez que tienen como único propósito corregir errores tipográficos involuntarios a fin de dar aún mayor claridad al texto de la solicitud.

Así las cosas, el texto ahora modificado de la descripción de la solicitud es totalmente claro y cumple a cabalidad con los requisitos establecidos por el Artículo 28 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Con respecto al capítulo reivindicatorio actualmente presentado, el señor Examinador asegura que este carece de claridad y concisión afirmando a este respecto que *"Las reivindicaciones 13 y 14 repiten la materia de la reivindicación 2 (Fórmula Ia), en donde R9 y R10 son H."*

Tomando en consideración esta objeción, me permito manifestar que es deseo del solicitante **modificar** el capítulo reivindicatorio a fin de que este defina en forma aún más clara y concisa la materia reclamada, en concordancia con las realizaciones preferidas de la invención.

En conexión con estas modificaciones, me permito resaltar que las mismas no constituyen de ninguna manera una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que su única finalidad es hacer más clara y concisa

la materia reclamada de conformidad con las realizaciones preferidas de la invención, tal como se expone a continuación:

Reivindicación 1: Corresponde a la reivindicación 1 actualmente presentada en donde se han limitado las definiciones de la variable A a sus significados más preferidos. De manera particular me permito señalar que la variable A ya no incluye los significados de hidrógeno y flúor.

Reivindicación 2: Corresponde a la reivindicación 2 actualmente presentada la cual no ha sido modificada.

Reivindicación 3: Corresponde a la reivindicación 3 actualmente presentada en donde se han limitado sus dependencias a la reivindicación 1.

Reivindicación 4: Corresponde a la reivindicación 4 actualmente presentada en donde se han modificado sus dependencias a las reivindicaciones 1 y 3.

Reivindicación 5: Corresponde a la reivindicación 5 actualmente presentada la cual no ha sido modificada.

Reivindicación 6: Corresponde a la reivindicación 6 actualmente presentada en donde se han modificado sus dependencias a las reivindicaciones 1 y 3 a 5.

Reivindicaciones 7 y 8: Corresponden de manera respectiva a las reivindicaciones 7 y 8 actualmente presentadas las cuales no han sido modificadas

Reivindicación 9: Corresponde a la reivindicación 9 actualmente presentada en donde se han modificado sus dependencias a las reivindicaciones 1 y 3 a 5. Adicionalmente, se han restringido los significados de la variable A a sus significados más preferidos. De manera particular me permito señalar que la variable A ya no incluye los significados de hidrógeno y flúor.

Reivindicación 10: Corresponde a la reivindicación 10 actualmente presentada en donde se han limitado los significados de la variable A a sus significados más preferidos. De manera particular me permito señalar que la variable A ya no incluye los significados de hidrógeno y flúor.

Reivindicaciones 11 y 12: Corresponden de manera respectiva a las reivindicaciones 11 y 12 actualmente presentadas en donde para la reivindicación 11 se han modificado sus dependencias a las reivindicaciones 1 y 3 a 10 y para la reivindicación 12 se han modificado sus dependencias a las reivindicaciones 1 y 3 a 11.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

Reivindicaciones 13 a 15: Corresponden de manera respectiva a las reivindicaciones 13 a 15 actualmente presentadas, las cuales no han sido modificadas.

Reivindicación 16: Corresponde a la reivindicación 16 actualmente presentada en donde en el paso (f) se han limitado los significados de las variables A y A³ a sus realizaciones preferidas. De manera particular me permito señalar que la variable A ya no incluye los significados de hidrógeno y flúor.

Reivindicación 17: Corresponde a la reivindicación 17 actualmente presentada la cual no ha sido modificada.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por **17 reivindicaciones** que se refieren de manera clara y concisa a las realizaciones preferidas de la presente invención.

Tomando en consideración lo anterior, me permito manifestar que contrario a lo señalado por el señor Examinador las reivindicaciones 13 y 14 del capítulo reivindicatorio no reclaman la misma materia de la reivindicación 2. A este respecto, me permito llamar la atención de ese Despacho al hecho que las reivindicaciones 13 y 14, tomando en cuenta las definiciones de la reivindicación 1 ahora modificada o incluso las limitaciones de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 12 ahora presentadas, tienen un alcance más amplio que las realizaciones particulares reclamadas por la reivindicación 2.

En este sentido, me permito resaltar que la reivindicación 1 ahora modificada tiene un alcance más amplio que la reivindicación 2 de la solicitud tal como se evidencia de la tabla que se muestra a continuación, el la cual la materia que se presente en negrita es aquella que hace a la reivindicación 1 más amplia que la reivindicación 2:

Reivindicación 1	Reivindicación 2
cada uno de R ^a , R ^b , R ^c y R ^d es independientemente H, F, OH , metilo o ciclopropilo o R ^a y R ^b o R ^c y R ^d junto con el carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo;	cada uno de R ^a , R ^b , R ^c y R ^d es independientemente H, F, metilo o ciclopropilo o R ^a y R ^b o R ^c y R ^d junto con el carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo;
Ar ¹ es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, CN, CF ₃ , CHF ₂ , CH ₂ F, SF ₅ , metilo, etilo,	Ar ¹ es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, CN, CF ₃ , CHF ₂ , CH ₂ F, SF ₅ , metilo, etilo y

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

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

ciclopropilo, t-butilo o OMe o Ar¹ es 1,2,3,4-tetrahidronaftilo que está sin sustituir o sustituido por metoxi, a condición de que cuando Ar ¹ es naftilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo entonces n es 0;	ciclopropilo, a condición de que cuando Ar ¹ es naftilo entonces n es 0;
A es CN, CH ₂ NH ₂ , CH ₂ NR ^{4a} C(=O)R ⁵ o CH ₂ NR ^{4b} SO ₂ R ⁶ , Cl, OMe, (1-4C)alquilo, ciclopropilo, Br, CH₂NH(1-4C alquilo), CH₂N(1-4C alquilo)₂, tienilo o fenilo que está sin sustituir o sustituido con SO₂Me	A es CN, CH ₂ NH ₂ , CH ₂ NR ^{4a} C(=O)R ⁵ o CH ₂ NR ^{4b} SO ₂ R ⁶ , Cl, OMe, (1-4C)alquilo o ciclopropilo;
R ⁹ es H o metilo;	R ⁹ es H
R ¹⁰ es H o F.	R ¹⁰ es H

En consecuencia, para la persona versada en la materia resultará claro que las reivindicaciones 13 y 14 no reclaman la misma materia que la reivindicación 2 toda vez que las reivindicaciones 13 y 14 abarcan mas compuestos que la reivindicación 2 debido a que contiene variables con mas significados que aquellos revelados para las mismas variables en la reivindicación 2.

Adicionalmente, me permito señalar que ni aun tomando en consideración las realizaciones particulares reclamadas en las reivindicaciones 3 a 12 del capítulo reivindicatorio modificado, las reivindicaciones 13 y 14 de dicho capítulo modificado tampoco reclaman la misma materia que la reivindicación 2, toda vez que aun bajo tales limitaciones de las reivindicaciones 3 a 12, las reivindicaciones 13 y 14 abarcan mas compuestos que la reivindicación 2. Este hecho saltará a la vista para la persona versada en la materia a partir de la atenta lectura del capítulo reivindicatorio modificado que se adjunta a este memorial y de la comparación de la materia reclamada por las reivindicaciones 3 a 12 y aquella reclamada por la reivindicación 2, resultando evidente que las definiciones dadas para los sustituyentes en las reivindicaciones 3 a 12 son mas amplias que las definiciones dadas para los mismos sustituyentes en la reivindicación 2.

Por lo tanto, resulta evidente que las reivindicaciones 13 y 14 del capítulo reivindicatorio modificado no reclaman la misma materia que la reivindicación 2 quedando superada la objeción que en este sentido presentó el señor Examinador en su Concepto Técnico antes referenciado.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

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

Consecuentemente, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio ahora modificado se enmarca completamente dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. NIVEL INVENTIVO.

Finalmente, el Señor Examinador considera que la presente solicitud carecería de altura inventiva frente a las enseñanzas de los documentos **WO 2006/014012 (D1)** y Patani G. and LaVoie E., "*Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design*", **Chem. Rev. 1996, Vol 96, No. 8, pp. 3147-3176 (D2)**.

A este respecto el señor Examinador básicamente afirma que para la persona medianamente versada en la materia que pretenda obtener compuestos derivados de fenoxifenilacético que modulen la prostaglandinas PDG₂ y que conozca el estado de la técnica, habría sido obvio realizar una sustitución bioisostérica de hidrógeno por flúor propuesto en D2, o la de reemplazar un benceno por una piridina, en los compuestos divulgados por D1 llegando así a los compuestos de la reivindicación 1.

Sumado a lo anterior, el señor Examinador afirma que no existen ninguna evidencia de un efecto o ventaja sorprendente en cuanto a la actividad farmacológica de los compuestos reivindicados por la presente solicitud con respecto a aquellos revelados en D1. A este respecto el señor Examinador señala los datos de actividad revelados en las páginas 37 y 38 de D1 afirmando así que los datos proporcionados por la presente solicitud no son mejores que los revelados en D1.

En respuesta a estos señalamientos me permito me permito señalar que existen diferencias significativas entre los compuestos revelados en el arte previo y aquellos que hacen parte de la presente invención, diferencias que son aún más evidentes en virtud de las modificaciones ahora realizadas en el capítulo reivindicatorio, las cuales hacen que la persona versada en la materia no pudiera de ninguna manera obtener los compuestos reclamados partiendo de las enseñanzas de dichos documentos.

En primer lugar me permito señalar que el señor Examinador basa sus objeciones en dos compuestos que solo son conocidos por su uso en el tratamiento de la fibrosis por medio de la inhibición de la producción de colágeno.

En contraste con D1, tal como se describe en la presente solicitud los compuestos de la invención en cuestión son moduladores de DP2 útiles en el tratamiento de enfermedades inmunológicas tales como asma e inflamación alérgica.

Por lo tanto, la única razón que tiene el señor Examinador para seleccionar los compuestos citados en su objeción es la mencionada similitud estructural con los compuestos reivindicados por la presente solicitud, sin embargo nada en las propiedades conocidas de los compuestos citados por el señor Examinador habría sugerido su uso como compuestos inhibidores de DP2.

Por otro lado, me permito señalar que el problema a ser resuelto por la presente invención es proporcionar moduladores novedosos de DP2 útiles en el tratamiento de enfermedades inmunológicas tales como asma e inflamación alérgica. En este contexto me permito señalar que los compuestos que son moduladores de DP2 son útiles en el tratamiento de enfermedades o desordenes mediados por PGD₂, por ejemplo, enfermedades o desordenes asociados con la sobreproducción o la desregulación de PGD₂ (véase el párrafo [00132] de la presente solicitud). Así, la solución dada a este problema por la presente solicitud es proporcionar moduladores novedosos de DP2 de la Fórmula (I) cuya habilidad para actuar como moduladores del receptor de DP2 se demuestra en el Ensayo de Inhibición de enlace de DP2 revelado en el Ejemplo A del párrafo [00151] de la memoria descriptiva de la solicitud.

Contrario a esto, el propósito del documento D1 es identificar compuestos que puedan suprimir un incremento excesivo en la matriz extracelular (llamada colágeno) que a su vez podría suprimir la fibrosis que ocurre en el hígado, pulmón, u otros órganos (véanse las páginas 6-9 de la página 3, y desde la línea 26 de la página 3 hasta la línea 5 de la página 4).

En este sentido, me permito resaltar que los compuestos de D1 fueron probados en ensayos farmacológicos que midieron la capacidad de los compuestos para inhibir la producción de la síntesis de colágeno. Así, para la persona versada en la materia será claro que los valores de IC₅₀ mostrados para los compuestos ensayados de D1 identifican la concentración de los mismos en la cual la síntesis de colágeno fue inhibida en un 50% (véanse las páginas 976 y 977 de D1). **Así las cosas, salta a la vista que D1 no enseña ni sugiere que los compuestos que revela tengan la capacidad de actuar como moduladores del receptor de DP2 y por lo tanto D1 mucho menos podría revelar o sugerir que tales compuestos pudieran ser útiles en el tratamiento de enfermedades inmunogénicas tales como asma e inflamación alérgica.**

Consecuentemente, para la persona versada en la materia será obvio que el documento D1 no proporciona una motivación para modificar los compuestos allí revelados en un esfuerzo para identificar moduladores del receptor de DP2 tal como se expondrá en detalle a continuación, y mas aún teniendo en cuenta que en virtud de las modificaciones ahora realizadas al capítulo reivindicatorio las reivindicaciones 1, 9, 10 y

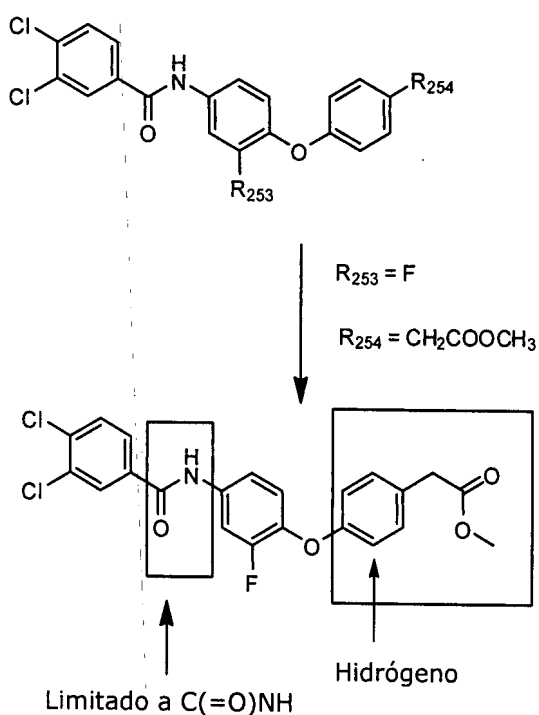
JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

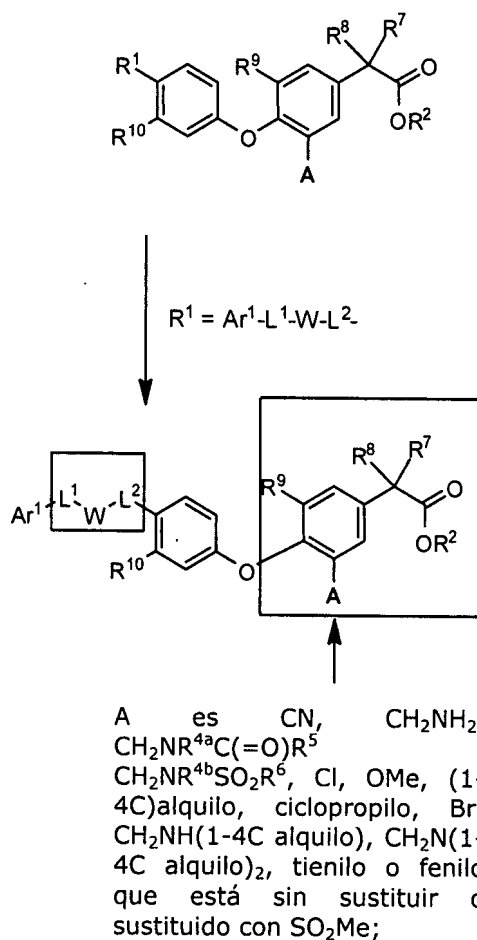
16 han sido modificadas de manera tal que la variable A ya no incluye los significados de hidrógeno y flúor, tal como se expuso anteriormente.

En conexión con lo anterior, me permito dirigir la atención de ese Despacho al hecho que las reivindicaciones del capítulo reivindicatorio ahora modificado de la presente solicitud muestran que el grupo A de la Fórmula I se define como CN, CH₂NH₂, CH₂NR^{4a}C(=O)R⁵, CH₂NR^{4b}SO₂R⁶, Cl, OMe, (1-4C)alquilo, ciclopropilo, Br, CH₂NH(1-4C alquilo), CH₂N(1-4C alquilo)₂, tienilo o fenilo que está sin sustituir o sustituido con SO₂Me. En contraste con la solicitud en cuestión, los compuestos compuesto 503 y 518 de D1 (señalados de manera particular por el señor Examinador en su Concepto Técnico como aquellos que más se acercan a la invención en cuestión) requieren un hidrógeno en la posición correspondiente a la variable A de los compuestos de la presente solicitud tal como se muestra a continuación, en donde además se señalan otras diferencias entre los compuestos de la presente solicitud con los compuestos 503 y 518 de D1:

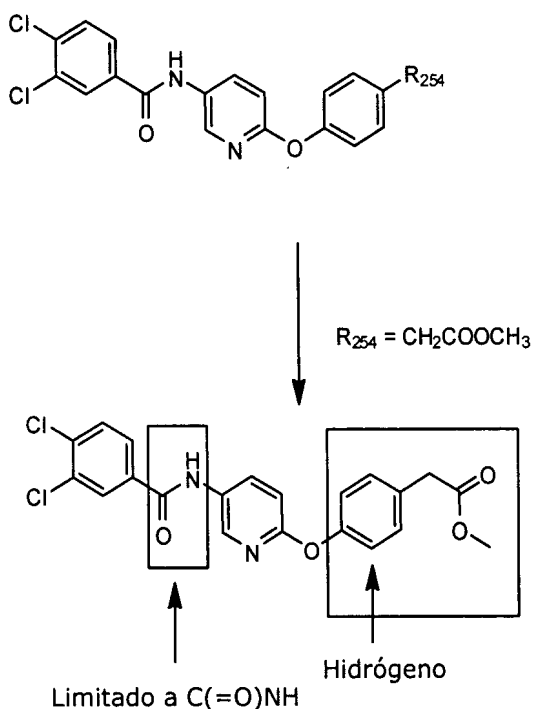
Compuesto 503 de D1



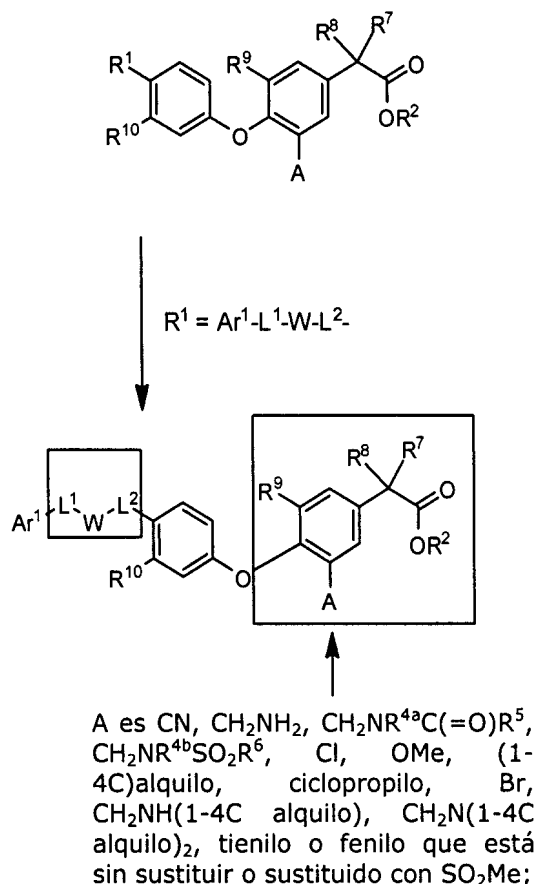
Compuestos de Fórmula (I) de la reivindicación 1 de la presente solicitud



Compuesto 518 de D1



Compuestos de Fórmula (I)
de la reivindicación 1 de la
presente solicitud



Teniendo en consideración estas estructuras químicas, me permito señalar que los compuestos reclamados por el capítulo reivindicatorio ahora modificado de la presente solicitud son inventivos frente a las enseñanzas de D1 y la combinación de las enseñanzas de D1 y D2 por los siguientes motivos técnicos:

(1) Primero, la fracción de ácido fenil acético de los compuestos 503 y 518 de D1 está no sustituida (sin tomar en cuenta que está unida a la fracción fenoxi) mientras que la fracción de ácido fenil acético de los compuestos de la reivindicación 1 de la solicitud en cuestión esta sustituida en la posición orto- (con respecto a la fracción fenoxi) con un grupo A que está definido como CN , CH_2NH_2 , $\text{CH}_2\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$, $\text{CH}_2\text{NR}^{4b}\text{SO}_2\text{R}^6$, Cl , OMe , (1-4C)alquilo, ciclopropilo, Br , $\text{CH}_2\text{NH}(1\text{-4C alquilo})$, $\text{CH}_2\text{N}(1\text{-4C alquilo})_2$, tienilo o fenilo que está sin sustituir o sustituido con SO_2Me .

En vista de lo anterior, es claro que D1 no enseña y mucho menos podría sugerir que el hidrógeno pudiera ser remplazado por cualquiera de los grupos de los que se selecciona el grupo A en la reivindicación 1 de la solicitud en estudio y que tales

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

compuestos así obtenidos tuvieran actividad inhibitoria del receptor de DP2.

(2) Por otro lado, la persona versada en la materia reconocerá de la atenta lectura del documento D2 que este no enseña ni sugiere que alguno de los grupos de los cuales se selecciona la variable A, es decir los grupos CN, CH₂NH₂, CH₂NR^{4a}C(=O)R⁵, CH₂NR^{4b}SO₂R⁶, Cl, OMe, (1-4C)alquilo, ciclopropilo, Br, CH₂NH(1-4C alquilo), CH₂N(1-4C alquilo)₂, tienilo o fenilo que está sin sustituir o sustituido con SO₂Me, sean isostéricos con hidrógeno. De hecho, las páginas 3149-3150 de D2 solo discuten reemplazos de flúor vs hidrógeno, y solo lo hacen para un grupo muy específico de derivados (de manera particular derivados 5-fluorouracil, diazepinas fusionadas a naftilo y carbotioatos de halometil androstan-17β) ninguno de los cuales es uno de los derivados de ácido fenil acético de la presente invención.

En conexión con lo anterior es necesario recalcar que el documento D2 no contienen ninguna enseñanza sobre el remplazo de flúor por cualquiera de los grupos mencionados en la definición de A de la reivindicación 1 de la solicitud en estudio, y mucho menos alguna enseñanza, discusión o sugerencia de hacer un remplazo sobre los compuestos de ácido fenil acético de la presente solicitud.

En consecuencia, es evidente que el documento D2 no subsana las deficiencias del documento D1 para obtener los compuestos de la presente solicitud.

(3) El documento D1 enseña que el anillo diclorofenilo de los compuestos 503 y 518 puede se acoplado al anillo central de fenilo por medio de un enlazante -C(=O)NH-. Pero salta a la vista que D1 no enseña ni sugiere que el anillo de fenilo o naftilo, sustituido o no sustituido, pudiera estar acoplado al anillo central por medio de cualquier otro enlazante y mucho menos por medio de -L¹-W-L²- que representa combinaciones tales como -CONH-, -CH₂CONH-, -CH₂CH₂CONH-, -CONHCH₂-, -CH₂CONHCH₂-, -NHCO-, -CH₂NHCO-, -NHCOCH₂-, -CH₂CH₂NHCO-, -CH₂NHCOCH₂-, -CH₂CH₂NHCOCH₂-, -CH₂N(CH₃)COCH₂-, ciclopropilidenCH₂NHCO-, -CH₂ONHCO-, -CH(OH)CH₂NHCO- y -ciclopropilidinNHCO-, de conformidad con el capítulo reivindicatorio ahora modificado de la presente solicitud.

Adicionalmente, es evidente que no existe ninguna enseñanza o sugerencia en D1 de que tales reemplazos del enlazante proporcionarían compuestos que tuvieran una actividad farmacológica y mucho menos la actividad inhibitoria del receptor de DP2 que tienen todos los compuestos de las reivindicaciones ahora modificadas de la presente solicitud.

(4) D1 solo enseña un anillo diclorofenilo acoplado al anillo fenilo central. Así las cosas, es claro que el documento D1 no enseña ni sugiere que algún otro anillo puede ser acoplado al anillo de fenilo, y mucho menos los anillos de fenilo y naftilo sustituidos o no sustituidos que están presentes en los compuestos de la presente invención como se señala en las reivindicaciones ahora modificadas de la solicitud, o que hacer tal modificación proporcionaría un compuesto con alguna actividad farmacológica y mucho menos que tuvieran actividad inhibitoria del receptor de DP2.

(5) El señor Examinador en su Concepto Técnico también hace referencia al documento Foyer's principles of Medical Chemistry para afirmar que *"es conocido en el estado de la tecnica el biososterismo clásico como es el remplazar un H por un F y un anillo benceno por una piridina (pág. 50, Fl. 245) con la expectativa de producir el mismo efecto biológico ..."*.

Sin embargo, a este respecto me permito dirigir la atención de ese Despacho al hecho que este mismo documento de Foyer's también advierte en su página 50 que *"lo que puede funcionar como un grupo bioisostérico en un sistema biológico puede no tener efectos similares en otro"*.

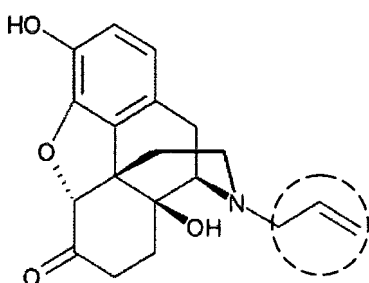
En este punto vale la pena resaltar que para la persona versada en la materia sería un hecho claro que aún cambios pequeños en la estructura de un compuesto pueden llegar a tener efectos significativos sobre su actividad biológica, especialmente si dichos cambios estructurales afectan el sitio en el cual ocurre la interacción con la molécula biológica objetivo.

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."*^{*}

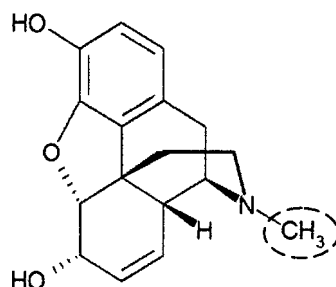
Un ejemplo de esto lo constituye la naloxona, un fármaco antagonista de los receptores opioides, muy usado en el tratamiento de la intoxicación aguda por opiáceos. Tal como se aprecia en la figura, la diferencia estructural entre la naloxona y

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

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)

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, me permito señalar que ninguno de los documentos citados por el señor Examinador contiene una enseñanza o sugerencia de que reemplazar el anillo de piridilo del compuesto 518 con un grupo fenilo proporcionaría un compuesto con actividad inhibitoria del receptor de DP2.

Consecuentemente, para la persona versada en la materia será evidente que los documentos citados por el señor Examinador, solos o en combinación, no contienen ninguna enseñanza o sugerencia que hubiera motivado a la persona medianamente versada en la materia a modificar los compuestos 503 y 518 de D1 de la manera específica que se necesita para llegar a los compuestos reclamados por la presente solicitud que tienen actividad inhibitoria del receptor de DP2, así como a partir de las enseñanzas de D1, D2 y el documento de Foyer la persona versada en la materia tampoco habría tenido una expectativa razonable de obtener compuestos con actividad inhibitoria del receptor de DP2 al hacer tales modificaciones específicas, máxime teniendo en cuenta que los documentos del estado del arte tienen utilidad para el tratamiento de la fibrosis basados en su capacidad para inhibir la producción de colágeno.

En vista de todo lo anterior, es claro que la materia reclamada por el capítulo reivindicatorio que se adjunta al presente memorial tiene altura inventiva frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2 y la combinación de los mismos aun cuando se tiene en cuenta las enseñanzas del documento de Foyer's ya mencionado.

6. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar me permito resaltar que las modificaciones realizadas sobre el capítulo descriptivo hacen que este sea totalmente claro y conciso al reclamar los compuestos la invención, de acuerdo con las realizaciones preferidas reveladas a lo largo de la descripción de la solicitud.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados D1 y D2, se estableció de manera incontrovertible que la persona versada en la materia no podría obtener de manera obvia o evidente los compuestos que son objeto de la presente invención a partir de sus enseñanzas y por lo tanto es irrefutable el Nivel Inventivo que conlleva la solicitud en estudio.

7. Anexo al presente memorial me permito anexar:

- (i) Recibo No. 12-0090306, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;
- (ii) Recibos números 12-0085568 y 12-0092758, expedidos por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acreditan el pago de la tasa que causan las reivindicaciones adicionales 11-17;
- (iii) Copia de las nuevas páginas 112, 113, 114 118 y 119 del texto de la memoria descriptiva de la presente solicitud que reemplazan las mismas páginas actualmente presentadas para la descripción;
- (iv) Copia de las páginas **135 a 153** que corresponden al capítulo reivindicatorio modificado, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **17** reivindicaciones; y
- (v) Copia del documento Korolkovas, Adrejus "*Essential of Medicinal Chemistry*" 2nd edition, Jhon Wiley & Sons, New York, 1988, página 82;



JOSE LLOREDAS 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 LLOREDAS RICAURTE

T. P. 53.215



Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com



ALICIA LLOREDAS RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

República de Colombia

Papel de seguridad para diligencias notariales



Ba000189279



NOTARÍA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ
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:

CC número: 39690713 y Tarjeta

Profesional número: _____ del Consejo Superior de la
Judicatura, quién autentico la firma puesta por ella (él) mismo(o)
en el documento al que se le anexa la presente diligencia.

Autorizada en Bogotá al(os): 08 OCT. 2012

El (La) Notario (a);



Papel de seguridad para uso exclusivo en trámite de diligencias notariales

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0090306

Bogotá D.C., Septiembre 03 de 2012 - 16:49:48

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455230661	03/09/2012	17.637.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACION DE MARCAS Y LEMAS COMERCIALES		120.000.00	120.000.00
				\$120.000.00
=====				

SON: CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-025722- -00009-0000
Fecha: 2012-10-17 16:28:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 38

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 3 de 2012 - 16:50:14

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0085568

Bogotá D.C., Agosto 22 de 2012 - 08:15:43

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455230635	21/08/2012	18.671.500.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	30.000.00
				\$30.000.00

SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-025722- -00009-0000
Fecha: 2012-10-17 16:28:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 38

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Agosto 22 de 2012 - 08:16:03

Exp. 09-025.722

112

(1.5 eq) y cloruro de metansulfonilo (2 eq) fueron agregados. La reacción fue agitada durante una hora adicional y luego diluida con acetato de etilo y 1M HCl. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo y los orgánicos combinados lavados con salmuera y secados sobre MgSO₄. El producto crudo fue luego purificado sobre el dispositivo Biotage Horizon (40+M, 5% a 75% B:acetato de etilo) para dar el 4-(4-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-2-(metilsulfonamidometil)fenoxi)benzoato de metilo (0.754 g).

10 **[00274]** Etapa D: A una solución agitada de 4-(4-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-2-(metilsulfonamidometil)fenoxi)benzoato de metilo (745 mg, 1.65 mmoles) en DMF (10 ml) fue agregada MeI (155 µL, 2.48 mmoles) seguido por K₂CO₃ (343 mg, 2.48 mmoles). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas, luego diluida con acetato de etilo y 2M HCl. La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera y secadas sobre MgSO₄. La mezcla cruda fue purificada mediante cromatografía en gel de sílice para dar el 4-(4-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-2-((N-metilmetsulfonamido)metil)fenoxi)benzoato de metilo (0.368 g).

20 **[00275]** Etapa E: A una solución agitada de 4-(4-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-2-((N-metilmetsulfonamido)metil)-fenoxi)benzoato de metilo (370 mg, 0.797 mmoles) en dioxano (8 ml) fue agregada una solución de LiOH monohidratado (43.5 mg, 1.04 mmoles) en agua (2 ml) (solución 0.1M de 4:1

dioxano/agua). La reacción fue agitada durante 5 horas, luego diluido con diclorometano y HCl 2 N. La fase acuosa fue extraída con diclorometano y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera y secadas sobre MgSO₄. El producto
5 crudo fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice para dar el ácido 4-(4-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-2-((N-metilmetilsulfonamido)metil)fenoxi)benzoico (0.253 g).

[00276] Etapa F: A una solución agitada del ácido 4-(4-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-2-((N-metilmetilsulfonamido)metil)-
10 fenoxi)benzoico (50 mg, 0.111 mmoles) y HATU (46.5 mg, 0.122 mmoles) en DMF (1 ml) fue agregado DIEA (23.2 µL, 0.133 mmoles) seguido por 2-(4-clorofenil)etanamina (11.2 µL, 0.111 mmoles). La reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. Los orgánicos combinados fueron lavados con salmuera y
15 secados sobre MgSO₄. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice para dar el 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-((N-metilmetil sulfonamido)metil)fenil)acetato de ter-butilo (0.0115 g).

[00277] Etapa G: A una solución agitada del 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-((N-metilmetil
20 sulfonamido)metil)fenil)acetato de ter-butilo (11.5 mg, 0.019 mmoles) en diclorometano (1 ml) fue agregado TFA (500 ul). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas y luego concentrada. Luego el producto crudo fue purificado
25 mediante TALCO preparativa (20% metanol/diclorometano/0.5%

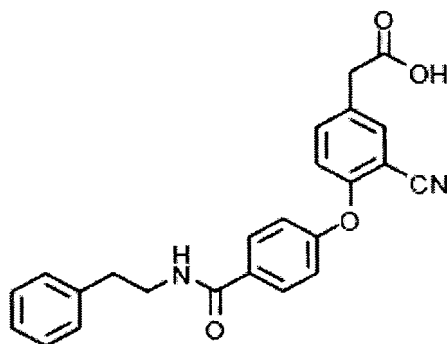
AcOH) para dar el ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-((N-metilmethylsulfonamido)metil)fenil)acético (0.0123 g). MS +531.0 [M + 1].

5

Ejemplo 66

Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)fenil)acético

10



[00278] Etapa A: Una mezcla de 2-(3-ciano-4-fluorofenil)acetato de ter-butilo (0.122 g), N-(4-clorofenetil)-4-hidroxibenzamida (0.150 g) y carbonato de potasio (0.086 g) fue disuelta en 2 ml de DMSO y agitada a 90°C. Después de 1 día, la reacción fue enfriada, cargada sobre una muestra de gel de sílice y el producto eluido con un gradiente de sistema de solvente de 0.5% metanol/diclorometano a 5% de metanol/diclorometano para dar el 2-(3-ciano-4-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)fenil)acetato de ter-butilo (0.120 g).

[00279] Etapa B: A una solución de 2-(3-ciano-4-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)fenil)acetato de ter-butilo 0.120 g en 2 ml de diclorometano fue agregado 2 ml de TFA y la reacción

25

reacción fue agitada durante 30 minutos tiempo después del cual una solución de 2-(3-ciano-4-fluorofenil)acetato de ter-butilo (0.300 g) en THF (2 ml) fue agregada gota a gota durante 20 minutos a -78°C . La reacción fue calentada a 0°C y luego
5 transferida a un matraz que contiene 2 ml de THF y MeI (0.080 ml). La reacción fue acidificada con HCl 2 M y extraída con acetato de etilo. Los orgánicos combinados fueron luego lavados con salmuera y secados sobre MgSO_4 . El producto concentrado fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice utilizando
10 un sistema de solvente de 5% a 50% de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el 2-(3-ciano-4-fluorofenil)propanoato de ter-butilo (0.140g).

[00285] Etapa B: Un matraz fue cargado con 2-(3-ciano-4-fluorofenil)propanoato de ter-butilo (0.070 g), N-(4-
15 clorofenetil)-4-hidroxibenzamida (0.105 g) y carbonato de potasio (0.047 g) en 1 ml de DMSO y agitado a 95°C por un día. La reacción fue tomada en diclorometano y lavada con agua. La capa orgánica fue recolectada, secada sobre MgSO_4 , filtrada y concentrada. El material crudo fue purificado mediante
20 cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un sistema de solvente de 5%-80% de acetato de etilo/hexanos para dar el 2-(4-(4-((2,4-diclorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)-propanoato de ter-butilo (0.102g).

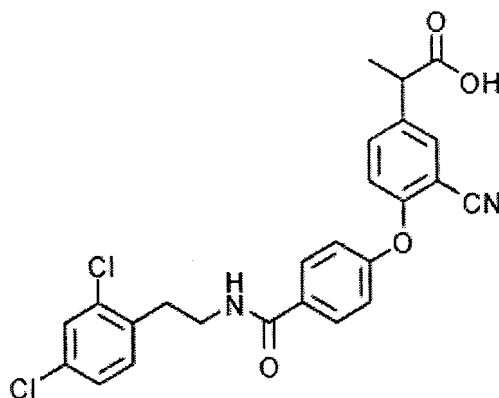
[00286] Etapa C: Un matraz fue cargado con 2-(4-(4-((4-
25 clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)propanoato de ter-

butilo (0.098 g) en 1 ml de diclorometano y 1 ml de TFA y la
 reacción fue agitada durante 1 hora. La reacción fue
 concentrada y secada bajo vacío. Se aisló el ácido 2-(4-(4-((4-
 clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)propanoico (0.080
 5 g). MS +449.1 [M +1].

Ejemplo 69

**Ácido 2-(3-ciano-4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-
 fenoxi)fenil)propanoico**

10



15

[00287] Preparado mediante el método del Ejemplo 68
 sustituyendo la N-(4-clorofenetil)-4-hidroxibenzamida en la
 etapa B con N-(2,4-diclorofenetil)-4-hidroxibenzamida. MS
 +483.0 [M +1].

20

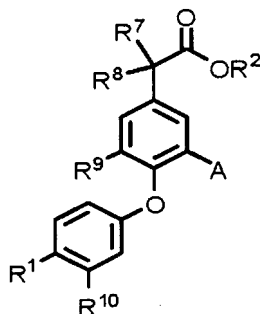
Ejemplo 70

Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)acético

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



(I)

o una sal del mismo, donde:

10 R^1 es $Ar^1-L^1-W-L^2-$;

L^2 es $-(CR^cR^d)_m-$;

W es $-CONR^{3a}-$ o $-NR^{3b}CO-$;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno H o metilo;

15 L^1 es $-(CR^aR^b)_n-$, $-(CH=CH)-$ o $-O(CR^aR^b)$, a condición de que cuando W es $-NR^{3b}CO-$ entonces L^1 no es $-(CH=CH)-$;

n y m son independientemente 0, 1 ó 2;

cada uno de R^a , R^b , R^c y R^d es independientemente H, F, OH, metilo o ciclopropilo o R^a y R^b o R^c y R^d junto con el carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo;

20 Ar^1 es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , SF_5 , metilo, etilo, ciclopropilo, t-butilo o OMe o Ar^1 es 1,2,3,4-tetrahidronaftilo que está sin sustituir o sustituido por metoxi,

a condición de que cuando Ar^1 es naftilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo entonces n es 0;

R^2 es H, C_1-C_6 alquilo, un residuo de un aminoácido o dipéptido o $CHR^e(CH_2)_qR^f$;

30 q es 1 a 6;

R^e es H, metilo o etilo;

R^f es NR^gR^h , en la cual R^g y R^h cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_4 alquilo o R^g y R^h junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que
5 contiene opcionalmente un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de N y O, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de C_1-C_6 alquilo;

A es CN, CH_2NH_2 , $CH_2NR^{4a}C(=O)R^5$ o $CH_2NR^{4b}SO_2R^6$, Cl, OMe,
10 (1-4C)alquilo, ciclopropilo, Br, $CH_2NH(1-4C$ alquilo), $CH_2N(1-4C$ alquilo) $_2$, tienilo o fenilo que está sin sustituir o sustituido con SO_2Me ;

R^{4a} y R^{4b} son cada uno H o metilo;

R^5 es C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_3-C_6 cicloalquilo,
15 $hetAr^1$ o Ar^2 ;

R^6 es C_1-C_6 alquilo, $NH(C_1-C_6$ alquilo), $N(C_1-C_6$ alquilo) $_2$, Ar^3 o $hetAr^2$;

$hetAr^1$ es un heteroarilo de 6 miembros que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados
20 independientemente de un átomo de halógeno y un grupo de fórmula $-NR^{5a}R^{5b}$, en la cual cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo (1-4C) alquilo o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o morfolino;

$hetAr^2$ es un heteroarilo de 5-6 miembros que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados
25 independientemente de C_1-C_4 alquilo;

Ar^2 es fenilo que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de un átomo
30 de halógeno, CN, SF_5 , ciclopropilo, un grupo C_1-C_4 alquilo, un grupo C_1-C_4 alcoxi y un grupo fluoro C_1-C_4 alquilo;

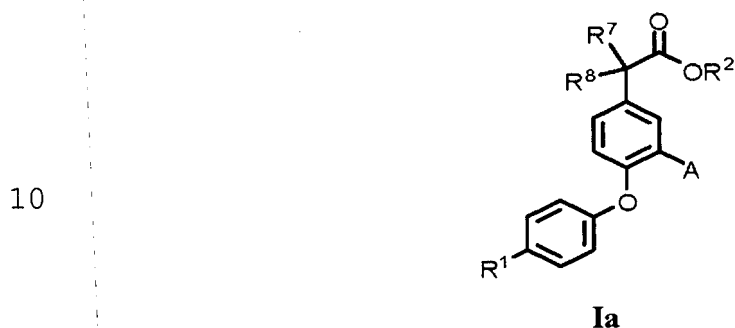
Ar^3 es como se define para Ar^2 ;

R^7 y R^8 son independientemente H, metilo o F;

R^9 es H o metilo; y

R^{10} es H o F.

- 5 2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
que tiene la fórmula Ia



caracterizado porque:

15 R^1 es $\text{Ar}^1\text{-L}^1\text{-W-L}^2\text{-}$;

L^2 es $\text{-(CR}^c\text{R}^d)_m\text{-}$;

W es $\text{-CONR}^{3a}\text{-}$ o $\text{-NR}^{3b}\text{CO-}$;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno H o metilo;

20 L^1 es $\text{-(CR}^a\text{R}^b)_n\text{-}$, -(CH=CH)- o $\text{-O(CR}^a\text{R}^b)\text{-}$, a condición de
que cuando W es $\text{-NR}^{3b}\text{CO-}$ entonces L^1 no es -(CH=CH)- ;

n y m son independientemente 0, 1 ó 2;

cada uno de R^a , R^b , R^c y R^d es independientemente H,
F, metilo o ciclopropilo o R^a y R^b o R^c y R^d junto con el
carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo;

25 Ar^1 es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está
sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes
seleccionados independientemente de F, Cl, CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F ,
 SF_5 , metilo, etilo y ciclopropilo, a condición de que cuando Ar^1
es naftilo entonces n es 0;

30 R^2 es H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, un residuo de un aminoácido o
dipéptido o $\text{CHR}^e(\text{CH}_2)_q\text{R}^f$;

q es 1 a 6;

R^e es H, metilo o etilo;

R^f es NR^gR^h , en la cual R^g y R^h cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_4 alquilo o R^g y R^h junto con el átomo de nitrógeno al cual están 5 unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene opcionalmente un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de N y O, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados 10 independientemente de C_1-C_6 alquilo;

A es CN, CH_2NH_2 , $CH_2NR^{4a}C(=O)R^5$ o $CH_2NR^{4b}SO_2R^6$, Cl, OMe, (1-4C)alquilo o ciclopropilo;

R^{4a} y R^{4b} son cada uno H o metilo;

R^5 es C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_3-C_6 cicloalquilo, 15 $hetAr^1$ o Ar^2 ;

R^6 es C_1-C_6 alquilo, $NH(C_1-C_6$ alquilo), $N(C_1-C_6$ alquilo) $_2$, Ar^3 o $hetAr^2$;

$hetAr^1$ es un heteroarilo de 6 miembros que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados 20 independientemente de un átomo de halógeno y un grupo de fórmula $-NR^{5a}R^{5b}$, en la cual cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo (1-4C) alquilo o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o morfolino;

25 $hetAr^2$ es un heteroarilo de 5-6 miembros que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de C_1-C_4 alquilo;

Ar^2 es fenilo que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de un átomo 30 de halógeno, CN, SF_5 , ciclopropilo, un grupo C_1-C_4 alquilo, un grupo C_1-C_4 alcoxi y un grupo fluoro C_1-C_4 alquilo;

Ar^3 es como se define para Ar^2 ;

R^7 y R^8 son independientemente H, metilo.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, donde $-\text{L}^1-\text{W}-\text{L}^2-$ es seleccionado de $-\text{CONH}-$, $-\text{CH}_2\text{CONH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}-$, $-\text{CONHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CONHCH}_2-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$, $-\text{NHCOCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}-$, $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_2-$, ciclopropiliden CH_2NHCO , $-\text{CH}_2\text{ONHCO}-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NHCO}-$ y $-\text{ciclopropilidinNHCO}-$.

4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3, donde Ar^1 es un grupo naftilo o un grupo fenilo que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, CF_3 , OMe, Me y t-Bu o un grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftilo que está sin sustituir o sustituido con OMe.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, donde Ar^1 es naftilo, fenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-ter-butilfenilo, 3-fluorofenilo y 4-metilfenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilo o 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilo.

6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-5, donde el grupo heteroarilo de 6 miembros en hetAr^1 es un grupo piridilo y el heteroarilo de 5-6 miembros en hetAr^2 es un grupo imidazolilo o piridilo.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, donde R^5 es C_1-C_6 alquilo; C_1-C_6 alcoxi; C_3-C_6 cicloalquilo; piridilo que está sin sustituir o sustituido por un átomo de

halógeno o un grupo de fórmula $-NR^{5a}R^{5b}$ en el cual cada R^{5a} y R^{5b} representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo (1-4C)alquilo o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o morfolino; o un grupo fenilo que está sin sustituir o sustituido por uno o dos átomos de halógeno y R^6 es C_1-C_6 alquilo, $NH(C_1-C_6$ alquilo), $N(C_1-C_6$ alquilo) $_2$, un grupo fenilo que está sin sustituir o sustituido por uno o dos átomos de halógeno, piridilo o imidazolilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo C_1-C_3 alquilo.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, donde R^5 es metilo, metoxi, ciclohexilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-amino-pirid-3-ilo, 6-pirrolidin-1-ilpirid-3-ilo o 4-fluorofenilo y R^6 es metilo, dimetilamino, 4-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, pirid-3-ilo, 1-metilimidazol-5-ilo o 6-dimetil-aminopirid-3-ilo.

9. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-5, donde A es seleccionado de ciano, acetamidometilo, ciclohexilamidometilo, metoxycarbonilaminometilo, picolinamidometilo, nicotinamidometilo, isonicotinamidometilo, 6-cloropirid-3-ilamidometilo, 6-aminopirid-3-ilamidometilo, 6-pirrolidin-1-ilpirid-3-ilamidometilo, 4-fluorobenzamidometilo, metilsulfonamidometilo, N,N-dimetilsulfamoilamino, 4-fluorofenilsulfonamidometilo, 2,4-dichlorofenil-sulfonamidometilo, 1-metilimidazol-5-ilsulfonamidometilo, pirid-3-ilsulfonamidometilo, 6-dimetilaminopirid-3-ilaminometilo, 2-(4-fluorofenilsulfonamido) acetamidometilo, (N-metilmetilsulfonamido)metilo, Br, Cl, metilo, etilo, ciclopropilo, CH_2NH_2 , CH_2NMe_2 , tienilo, fenilo, 3-metilsulfonilfenilo y 4-metilsulfonilfenilo.

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9,

donde A es seleccionado de ciano, acetamidometilo, ciclohexilamidometilo, metoxycarbonil-aminometilo, picolinamidometilo, nicotinamidometilo, isonicotinamidometilo, 4-fluorobenzamidometilo, metilsulfonamidometilo, N,N-
5 dimetilsulfamoilamino, 4-fluorofenilsulfonamidometilo, 2,4-dichlorofenil-sulfonamidometilo, pirid-3-ilsulfonamidometilo, 6-dimetilaminopirid-3-ilaminometilo, 2-(4-fluorofenilsulfonamido) acetamidometilo, (N-metilmetilsulfonamido)metilo, Br, Cl, metilo, etilo,
10 ciclopropilo, CH_2NH_2 , CH_2NMe_2 , tienilo, fenilo, 3-metilsulfonilfenilo y 4-metilsulfonilfenilo.

11. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 10, donde R^2 es hidrógeno.

12. El compuesto de conformidad con cualquiera de las
15 reivindicaciones 1 o 3 a 11, donde R^7 y R^8 son H.

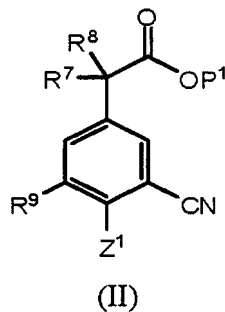
13. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-12, donde R^9 es H.

14. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-13, donde R^{10} es H.

20 15. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

25 16. Un proceso para la preparación de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende:

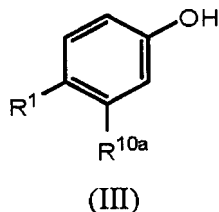
(a) para un compuesto de fórmula (I) en la cual A es CN, R^7 y R^8 son independientemente H o Me y R^{10} es H o F, hacer
30 reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula:



5

en la cual P¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector carboxilo y Z¹ representa un átomo o grupo saliente, con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula

10

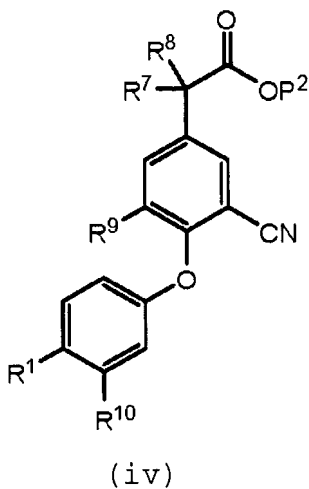


15

en la cual R^{10a} es H o F en presencia de una base; o

(b) para un compuesto de fórmula (I) en la cual A es -CH₂NH₂, R¹⁰ es H y R⁷ y R⁸ son independientemente H o Me, reducir un compuesto correspondiente de fórmula (IV)

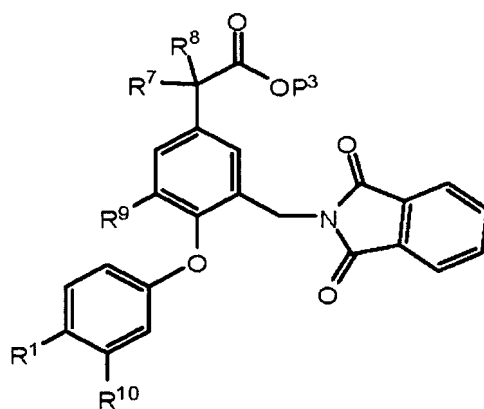
20



25

en la cual P² es como se define para P¹; o

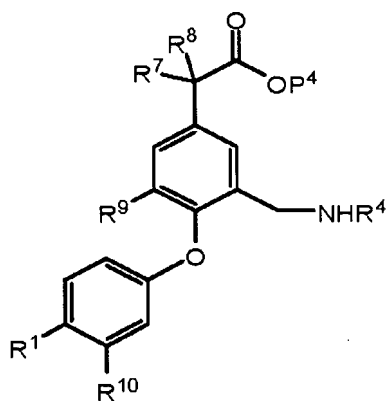
(c) para un compuesto de fórmula (I) en la cual A es -CH₂NH₂, R⁷ y R⁸ son independientemente H o Me y R¹⁰ es H, escindir un compuesto correspondiente de fórmula (V)



(V)

en la cual P³ es como se define para P¹; o

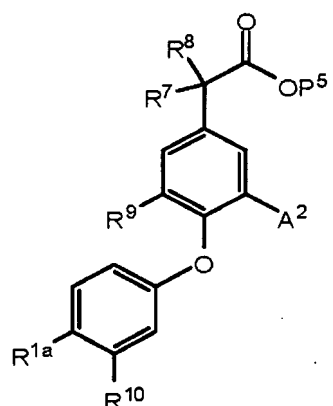
- (d) para un compuesto de fórmula (I) en la cual A es CH₂NR⁴C(=O)R⁵ o CH₂NR⁴SO₂R⁶, R⁷ y R⁸ son independientemente H o Me y R¹⁰ es H, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula (VI)



(VI)

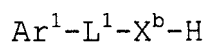
en la cual P⁴ es como se define para P¹; con un compuesto de fórmula R⁵COZ² o R⁶SO₂Z³, en las cuales Z² y Z³ representa cada uno un átomo o grupo saliente; o

- (e) para un compuesto de fórmula (I) en la cual R⁷ y R⁸ son independientemente H o Me y R¹⁰ es H, acoplar un compuesto de fórmula (VII)



(VII)

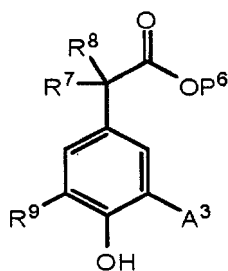
en la cual P^5 es como se define para P^1 , A^2 representa A o una forma protegida del mismo y R^{1a} representa $H-X^a-L^2-$ en la cual X^a representa HN o $OC(=O)$ o un derivado reactivo del mismo; con un compuesto de fórmula (VIII)



(VIII)

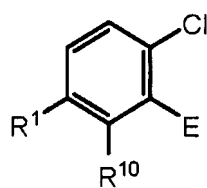
en la cual X^b representa $C(=O)O$ o NH o un derivado reactivo del mismo; o

(f) para un compuesto de fórmula (I) en la cual A es Cl, R^7 y R^8 son independientemente H o Me y R^{10} es H, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (IX)



(IX)

en la cual A^3 es F o Cl y P^6 es como se define para P^1 , con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (X)



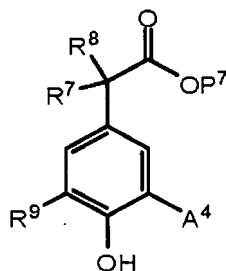
(X)

5

en donde E es un grupo extractor de electrones, en presencia de una base; y si se desea remover dicho grupo extractor de electrones; o

(g) para un compuesto de fórmula (I) en la cual A es OMe o (1-4C)alquilo, R^7 y R^8 son independientemente H o Me y R^{10} es H, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XI)

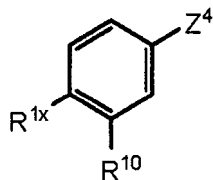
15



(XI)

en la cual A^4 es OMe o (1-4C)alquilo, respectivamente y P^7 es como se define para P^1 , con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XII)

20



(XII)

25

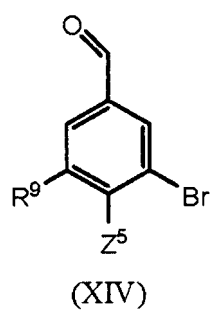
en presencia de una base, en la cual Z^4 representa un átomo o grupo saliente y R^{1x} representa un grupo extractor de electrones convertible a un grupo R^1 ; o

(h) para un compuesto de fórmula (I) en la cual A es Br o ciclopropilo, R^7 y R^8 son H y R^{10} es H, acoplamiento de un

30

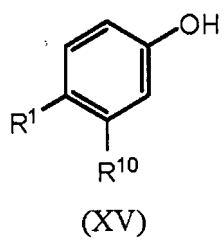
compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XIV)

5



en la cual Z^5 es un grupo o átomo saliente, con un compuesto que tiene la fórmula (XV)

10



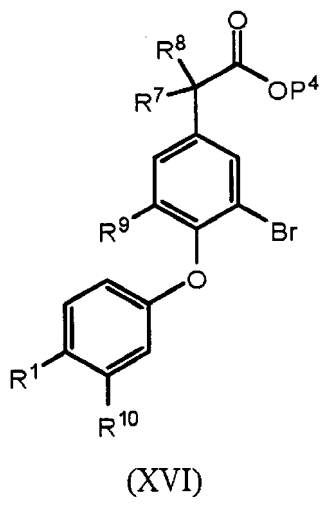
15

en presencia de una base, seguido de convertir el grupo carbonilo a un grupo carboxilo; o

(i) para un compuesto de fórmula (I) en la cual A es metilo, tienilo, fenilo o fenilo sustituido con SO_2Me , R^9 es H, R^7 y R^8 son independientemente H o Me y R^{10} es H, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XVI)

20

25

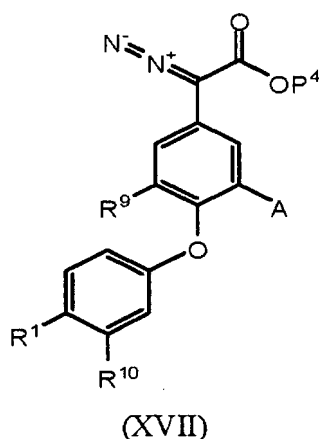


30

con un compuesto que tiene la fórmula A^5-ZnX , en

presencia de un catalizador de paladio (0) o con un compuesto que tiene la fórmula $A^5B(OH)_2$ en presencia de una base y un catalizador de paladio (0), en donde A^5 es metilo, tienilo, fenilo o fenilo sustituido con SO_2Me y X es un haluro; o

- 5 (j) para un compuesto de fórmula (I) en la cual R^7 es F, R^8 es H y R^{10} es H, tratar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XVII)



15 con fluoruro de hidrógeno y
remover cualesquier grupo o grupos protectores y si
se desea, formar una sal.

- 20 17. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, seleccionado entre:

Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-((4-fluorofenilsulfonamido)metil)-fenil)acético;

Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil)acético;

- 25 Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-((2,4-diclorofenilsulfonamido)metil)-fenil)acético;

Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-(nicotinamidometil)fenil)acético;

- 30 Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-((N,N-dimetilsulfamoilamino)metil)-fenil)acético;

- Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido) fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil) fenil)acético;
- Ácido 2-(3-(ciclohexancarboxamidometil)-4-(4-(3,4-diclorobenzamido) fenoxi) fenil)-acético;
- 5 Ácido 2-(3-(acetamidometil)-4-(4-(3,4-diclorobenzamido) fenoxi) fenil)acético;
- Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido) fenoxi)-3-(isonicotinamidometil) fenil)acético;
- Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido) fenoxi)-3-(4-fluorobenzamido)metil) fenil)acético;
- 10 Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido) fenoxi)-3-(picolinamidometil) fenil)acético;
- Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido) fenoxi)-3-((metoxycarbonilamino)metil) fenil)-acético;
- 15 Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido) fenoxi)-3-((piridin-3-sulfonamido)metil) fenil)-acético;
- Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorofenilcarbamoil) fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil) fenil)-acético;
- Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorofenetilcarbamoil) fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)-fenil)acético;
- 20 Ácido 2-(3-(metilsulfonamidometil)-4-(4-(naftalen-2-ilcarbamoil) fenoxi) fenil)-acético;
- Ácido 2-(4-(4-(4-fluorofenetilcarbamoil) fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil) fenil)-acético;
- 25 Ácido 2-(3-(metilsulfonamidometil)-4-(4-(fenetilcarbamoil) fenoxi) fenil)acético;
- Ácido 2-(3-(metilsulfonamidometil)-4-(4-(fenetilcarbamoil) fenoxi) fenil)acético;
- Ácido 2-(4-(4-(bencilcarbamoil) fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil) fenil)acético;
- 30 Ácido 2-(4-(4-(bencilcarbamoil) fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil) fenil)acético;

Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil) fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil) fenil)-acético;

Ácido 2-(4-(4-(2-(4-clorobencilamino)-2-oxoetil) fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)-fenil)acético;

5 Ácido 2-(4-(4-(2-(bencilamino)-2-oxoetil) fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil) fenil)-acético;

Ácido 2-(3-(metilsulfonamidometil)-4-(4-(2-oxo-2-(fenetilamino)etil) fenoxi) fenil)-acético;

10 Ácido 2-(4-(4-(2-(bencil(metil) amino)-2-oxoetil) fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)-fenil)acético;

Ácido 2-(3-(metilsulfonamidometil)-4-(4-(2-oxo-2-(fenilamino)etil) fenoxi) fenil)-acético;

Ácido 2-(4-(4-benzamidofenoxi)-3-((4-fluorofenilsulfonamido)metil) fenil)acético;

15 Ácido 2-(4-(4-(4-clorobenzamido) fenoxi)-3-((4-fluorofenilsulfonamido)metil) fenil)-acético;

Ácido 2-(4-(4-(3-clorobenzamido) fenoxi)-3-((4-fluorofenilsulfonamido)metil) fenil)-acético;

20 Ácido 2-(4-(4-(3,4-difluorobenzamido) fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil) fenil)acético;

Ácido 2-(4-(4-(2-clorobenzamido) fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil) fenil)acético;

Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido) fenoxi)-3-metoxifenil)acético;

25 Ácido 2-(4-(4-(benciloxicarbamoil) fenoxi)-3-(methisulfonamidometil) fenil)acético;

Ácido 2-(3-Chloro-4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil) fenoxi) fenil)acético;

30 Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(3,4-diclorobenzamido) fenoxi)-fenil)propanoico;

- Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido) fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil) fenil)propanoico;
- Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido) fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil) fenil)-2-metilpropanoico;
- 5 Ácido 2-(3-(metilsulfonamidometil)-4-(4-(4-(trifluorometil) fenilcarbamoil) fenoxi) fenil)acético;
- Ácido 2-(3-(metilsulfonamidometil)-4-(4-(3-(trifluorometil) fenilcarbamoil) fenoxi) fenil)acético;
- Ácido 2-(4-(4-(4-cloro-3-fluorofenilcarbamoil) fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil) fenil)acético;
- 10 Ácido 2-(4-(4-(3-cloro-4-fluorofenilcarbamoil) fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil) fenil)acético;
- Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil) fenoxi) fenil)acético;
- 15 Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil) fenoxi)-3-fluorofenil)acético;
- Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil) fenoxi) fenil)acético;
- Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil) fenoxi) fenil)acético;
- 20 Ácido 2-(3-bromo-4-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil) fenoxi) fenil)acético;
- Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil) fenoxi) 3,5-dimetilfenil)acético;
- 25 Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil) fenoxi) 3-metilfenil)acético;
- Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil) fenoxi) 3-(tiofen-2-il) fenil)acético;
- Ácido 2-(6-(4-(4-clorofenetilcarbamoil) fenoxi) bifenil-3-il)acético;
- 30

- Ácido 2-(6-(4-(4-clorofenetilcarbamoil) fenoxi)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)acético;
- Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil) fenoxi)-3-ciclopropilfenil)acético;
- 5 Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil) fenoxi)-3-etilfenil)acético;
- Ácido 2-(6-(4-(4-clorofenetilcarbamoil) fenoxi)-4'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)acético;
- Ácido 2-(3-(metilsulfonamidometil)-4-(4-(3-10 (trifluorometil) fenetilcarbamoil) fenoxi) fenil)acético;
- Ácido 2-(3-(metilsulfonamidometil)-4-(4-(4-trifluorometil) fenetilcarbamoil) fenoxi) fenil)acético;
- Ácido 2-(4-(4-((1-(4-clorofenil)ciclopropil)metilcarbamoil) fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil) fenil)acético;
- 15 Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil) fenoxi)-3-(nicotinamidometil) fenil)acético;
- Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil) fenoxi)-3-((piridina-3-sulfonamido)metil) fenil)acético;
- Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil) fenoxi)-3-((1-20 metil-1H-imidazol-5-sulfonamido)metil) fenil)acético;
- Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil) fenoxi)-3-((6-dimetilamino)nicotinamido)metil) fenil)acético;
- Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil) fenoxi)-3-((2-(4-fluorofenilsulfonamido)acetamido)metil) fenil)acético;
- 25 Ácido 2-(3-((6-aminonicotinamido)metil)-4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil) fenoxi) fenil)acético;
- Ácido 2-(4-(4-(4-clorofeneticarbamoil) fenoxi)-3-((dimetilamino)metil) fenil)acético;
- Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil) fenoxi)-3-((N-30 metilmetilsulfonamido)metil) fenil)acético;

- Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(fenetilcarbamoil) fenoxi) fenil)-
acético;
- Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-3-(trifluorometil) fenil) acético;
- 5 Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil) fenoxi)-3-cianofenil) propanoico;
- Ácido 2-(3-ciano-4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil) fenoxi) fenil) propanoico;
- 10 Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil) fenoxi)-3-metoxifenil) acético;
- Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-3-fluorofenoxi) fenil) acético;
- Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(2,6-diclorofenetilcarbamoil) fenoxi) fenil) acético;
- 15 Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(4-fluorofenetilcarbamoil) fenoxi) fenil) acético;
- Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(3-metoxifenetilcarbamoil) fenoxi)-fenil) acético;
- Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(4-ter-butilfenetilcarbamoil) fenoxi) fenil) acético;
- 20 Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(4-trifluorometilfenetilcarbamoil)-fenoxi) fenil) acético;
- Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(3-clorofenetilcarbamoil) fenoxi)-fenil) acético;
- 25 Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(3-fluorofenetilcarbamoil) fenoxi)-fenil) acético;
- Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(4-metoxifenetilcarbamoil) fenoxi)-fenil) acético;
- Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(3,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi) fenil) acético;
- 30

Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(4-metilfenetilcarbamoil) fenoxi)-
fenil)acético;

Ácido 2-(4-(4-(2-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)-
fenoxi)-3-cianofenil)acético;

5 Ácido 2-(4-(4-(1-(4-clorofenil)ciclopropilcarbamoil)-
fenoxi)-3-cianofenil)acético;

Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(2-fenilciclopropilcarbamoil)-
fenoxi)fenil)acético;

10 Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil) fenoxi)-3-
cianofenil)-2-fluoroacético;

Ácido 2-(4-(4-((1-(4-clorofenil)ciclopropil)-
metilcarbamoil) fenoxi)-3-cianofenil)acético;

Ácido 2-(4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclopropilcarbamoil)-
fenoxi)-3-cianofenil)acético;

15 Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il-
carbamoil) fenoxi)fenil)acético; y

Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaf-
talen-2-ilcarbamoil) fenoxi)fenil)acético.

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.

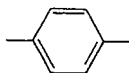
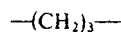
A. Ancient Sources

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.

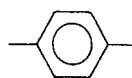
Despite these and other therapeutic measures rooted in mysticism, in which amulets and enchantments, exorcisms, and ceremonial dances all had a part, the basis for the treatment of diseases consisted of drugs of vegetable and animal origin. In view of their ignorance regarding the cause of the disease 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)

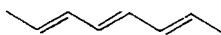
Spacer Groups



Annular Structures

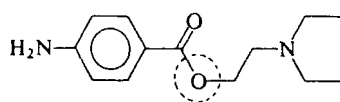


Open Structures

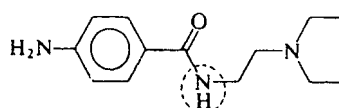


Source: C. W. Thornber, *Q. Rev. Chem. Soc.*, **8**, 563 (1979). Reprinted with permission. Copyright (1979) by The Royal Society of Chemistry.

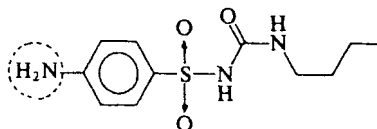
Although it is not possible to achieve pure isosterism, the principles of isosterism and bioisosterism are extensively used to modify the structure of biologically active compounds. Thornber pointed out that "in making a bioisosteric replacement the following parameters of the group being changed could 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:



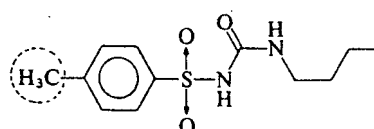
procaine



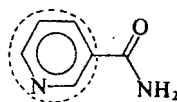
procainamide



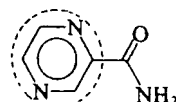
carbutamide



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.