

91 93

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 63374648 6333332 Folios: 27
Fecha (R2): 2021-01-12 16:28:09
Trámite : 322 PATENTES D 1 RESISTIDA/ 444 RESPUESTA
Dependencia: E22C DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: P1.-GRÜNENTHAL GmbH.-Solicitud de Patente de Invención para "BIBLIOTECA COMBINATORIAL DE COMPUESTOS QUE CONTIENE IMIDAZO-5-IL-AMINAS BICILICAS Y/O IMIDAZO 3-IL-AMINAS BICICLICAS, PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTA BIBLIOTECA COMBINATORIAL DE COMPUESTOS Y USO DE COMPUESTOS DE ESTA BIBLIOTECA PARA LA PREPARACION DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE DOLOR".-Clase A.61.-Expediente número 00-074.640.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por Estado el 30 de Noviembre del mismo año.
2. Por medio del presente atentamente manifiesto a usted que, debidamente autorizado por mi representado, modifico el título de la solicitud para que quede como sigue:

"BIBLIOTECA COMBINATORIAL DE COMPUESTOS QUE CONTIENE IMIDAZO-5-IL-AMINAS BICILICAS Y/O IMIDAZO 3-IL-AMINAS BICICLICAS, PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTA BIBLIOTECA COMBINATORIAL DE COMPUESTOS Y USO DE COMPUESTOS DE ESTA BIBLIOTECA PARA LA PREPARACION DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE DOLOR"

3. En relación con la objeción del señor Examinador de acuerdo con la cual "Debe tenerse en cuenta que el término "biblioteca de sustancias", no define técnicamente nada y por lo tanto no puede precisarse el objeto de la invención. Por este motivo debe revisarse y corregirse el

resumen con el objeto y finalidad de la invención y el capítulo reivindicatorio", atentamente llamo su atención al hecho de que el término "biblioteca de sustancias" es un término perfectamente claro para la persona versada en el campo de la química combinatorial y el cual si define técnicamente una pluralidad de distintos compuestos obtenidos mediante un proceso combinatorial.

En este sentido, es importante entender que gracias a la ayuda de procedimientos modernos automatizados de síntesis es posible preparar **bibliotecas de sustancias** que consisten de una pluralidad de distintos compuestos, entre los cuales por procedimientos de exploración pueden identificarse sustancias adecuadas, particularmente sustancias farmacéuticas adecuadas, como así se indica en la primera página de la solicitud de patente **00-097.384** presentada por el mismo solicitante de la presente invención el 22 de Diciembre de 2000.

Es necesario que el señor Examinador tenga en cuenta que la investigación química y químico-farmacéutica moderna comprende, entre otros métodos, la síntesis automatizada mediante robots, de grupos de sustancias obtenibles por variación secuencial de los reactivos, particularmente de los sustituyentes de los reactivos, a partir de un grupo de reactivos con determinadas características estructurales comunes. La definición **"biblioteca de sustancias"** ya está aceptada para el conjunto de productos obtenidos de esta manera en el campo de la química combinatorial.

Tal como lo señala el glosario de términos empleados en química combinatorial, publicado en la revista de química combinatorial (Glossary of

93 95

Terms Used In Combinatorial Chemistry. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 2000. Vol 2. No. 6 p. 563), la química combinatorial es aquella que emplea un proceso combinatorial para preparar conjuntos de compuestos a partir de conjuntos de *bloques de Construcción*. Un bloque de construcción es uno de un número de reactivos intercambiables que pueden ser empleados en la síntesis de *bibliotecas combinatoriales*, siendo parte de la estructura de dicho bloque incorporada en el producto final, esto es su residuo. La biblioteca combinatorial es, por consiguiente, un conjunto de compuestos preparados por química combinatorial, el cual puede consistir de un colección de *pools* o sub-bibliotecas. Definiciones de biblioteca combinatorial similares, son encontradas en diversos textos relativos al campo de la química combinatorial, por ejemplo, en el "Glossary of Terms Used In Medicinal Chemistry (IUPAC Recommendations 1998)".

De acuerdo con los hechos anteriormente expuestos, es claro que términos como "biblioteca de sustancias" ó "biblioteca combinatorial" son términos que si poseen una definición técnica para el experto en el campo de la química combinatorial. Sin embargo, con el fin de aclarar aún más este aspecto al señor Examinador se ha modificado el título de la presente solicitud como anteriormente se indicó, el resumen - objeto y finalidad de la invención y el capítulo reivindicatorio, con el objeto de reemplazar la expresión objetada "biblioteca de sustancias" por la expresión "biblioteca combinatorial de compuestos", teniendo en cuenta lo observado en el artículo citado del *Journal of Combinatorial Chemistry* y en el *Glossary of Terms Used in Medicinal Chemistry*, de cuyas páginas relevantes me permito anexar copia.

94 96

4. Anexas me permito presentar a usted:

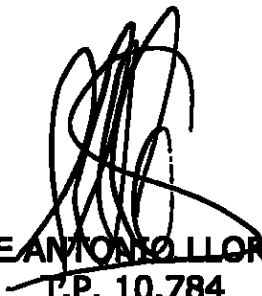
- (1) Nuevo Resumen, Objeto y Finalidad de la Invención **que reemplaza el originalmente presentado**, en el cual se ha modificado el título de la solicitud ; y
- (2) Nueva página 1 de la descripción que reemplaza la originalmente presentada, en la cual se ha incluido el nuevo título de la solicitud;
- (3) Nuevo texto de las reivindicaciones, **que reemplaza el originalmente presentado**, en el cual se ha reemplazado el término "biblioteca de sustancias" por "biblioteca combinatorial de compuestos".
- (4) En original y dos copias, una de ellas de 6cm x 6cm, Arte Final de la fórmula química característica del invento, para la publicación en la Gaceta de la Propiedad Industrial; y
- (5) Nuevo extracto en sus dos formas, **que reemplaza el originalmente presentado**, el cual contiene nuevo título de la solicitud y la reivindicación 1 que ha sido modificada.
- (6) Recibo número 1,411 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa de tramitación correspondiente al excedente de palabras que contiene el extracto que debe aparecer en la Gaceta de la Propiedad Industrial en relación con la presente solicitud.

5. Llamo su atención al hecho de que la copia debidamente certificada de la primera solicitud presentada para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad**, a saber la solicitud alemana número 19948434.1 de 8 de Octubre de 1999, junto con la traducción correspondiente a las reivindicaciones y legalizaciones, fueron presentadas a ese Despacho mediante memorial de 26 de Diciembre de 2000.

95 97

6. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor SuperIntendente,



JOSE ANTONIO LLORED A
I.P. 10.784
Código 231

HAT . 000170000-2

RECEIBO ORIGINAL DE CANT : 1,788
FECHA : 27/09/2001

FORMA DE CONSIGNACION

CONSIGNATARIO	TIPO DE	VALOR	CONCEPTO	CANTIDAD	VALOR	VALOR
ALCANTARA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BAJOS PERMAN	RECEITA	050 00110 1	2722110	511,000.00

FORMA DE CONCEPTO

CANT. RECEIPTS	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	775 50005 11 11 Solicitud	127,800.00
	7 700 PLANTA RECONSTRUCCION 14 PARTES 1	127,800.00
	TOTAL :	127,800.00

301. CUENTA CORRIENTE " CUENTA DEL SUBSISTEMA 10000

FECHA DE CANCELACION : _____

FECHA DE CANCELACION AL EXTERIOR : _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Nota = Se retornaron los folios. 100 = Tarjeta de.
Propietario

Folio 101 = Tarjeta de archivo
Temático.

Folios 102 y 103 = Extracto para
publicación

Expediente No		00074640	No de Follo
Item		No de Unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

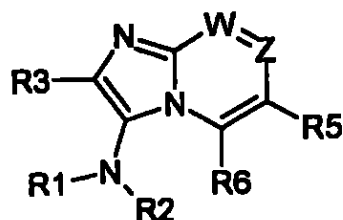
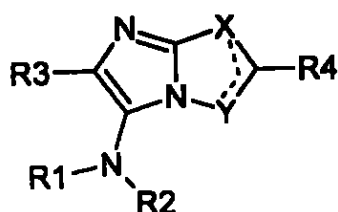
Observaciones: Arte final

104
98

**'BIBLIOTECA COMBINATORIAL DE COMPUESTOS QUE CONTIENE
IMIDAZO-5-IL-AMINAS BICICLICAS Y/ IMIDAZO 3-IL-AMINAS
BICILICAS, PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTA
BIBLIOTECA COMBINATORIAL DE COMPUESTOS Y USO DE
COMPUESTOS DE ESTA BIBLIOTECA PARA LA PREPARACION DE
MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR.'**

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Biblioteca combinatorial de compuestos que contiene
imidazo-5-il-aminas bicíclicas y/o imidazo 3-il-aminas
bicíclicas de las fórmulas generales I o II,
respectivamente,



Un procedimiento para la preparación de esta biblioteca
combinatorial de compuestos, así como el uso de
compuestos de esta biblioteca para la preparación de
medicamentos para el tratamiento del dolor.

**BIBLIOTECA COMBINATORIAL DE COMPUESTOS QUE CONTIENE
IMIDAZO-5-IL-AMINAS BICICLICAS Y/O IMIDAZO 3-IL-AMINAS
BICILICAS, PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTA
BIBLIOTECA COMBINATORIAL DE COMPUESTOS Y USO DE
COMPUESTOS DE ESTA BIBLIOTECA PARA LA PREPARACION DE
MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR**

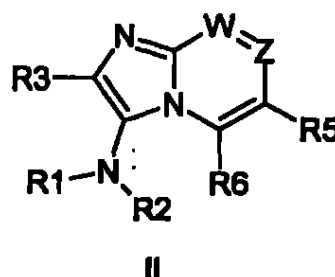
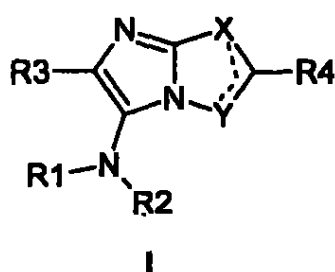
La presente invención se refiere a una biblioteca de sustancias que contiene imidazo-5-il-aminas bicíclicas y/o imidazo-3-il-aminas bicíclicas, a un procedimiento para la preparación de esta biblioteca de sustancias, así como al uso de las sustancias de esta biblioteca para la preparación de un medicamento para combatir dolores.

Se conocen propiedades farmacológicas interesantes de determinados compuestos, particularmente de la clase de las imidazo-3-il-aminas. Algunas imidazo[1,2-a]piridinas se describen como hipotensores (GB-B-1,135,893), como althelmínticos y antimicóticos (J. Med. Chem. 1972, 15, 982-985) y como fármacos antisecretorios para el tratamiento de enfermedades inflamatorias (EP-A-0 068 378). EP-A-0 266 890 y J. Med. Chem. 1987, 30, 2031-2046 también describen el efecto de algunas imidazo-piridinas contra enfermedades inflamatorias, particularmente del estómago. Otras propiedades farmacológicas descritas para algunos individuos de la clase de las imidazo-3-il-aminas son propiedades antibacterianas (Chem. Pharm. Bull. 1992, 40, 1170), propiedades antivirales (J. Med. Chem. 1998, 41, 5108-5112) así como su efecto como antagonista de receptores de benzodiacepina (J. Heterocyclic Chem. 1998, 35, 1205-1217).

Algunos representantes de la clase de las imidazo-5-il-aminas bicíclicas están descritas en EP-A-0 518 033. Los correspondientes compuestos se describen como fuertes

REIVINDICACIONES

1.- Biblioteca combinatorial de compuestos que contienen imidazo-5-il-amina bicíclicas y/o imidazo-3-il-aminas bicíclicas de la fórmula general I o II, respectivamente,



en las cuales

R^1 representa $C(CH_3)_3$, $(CH_2)_6CN$, fenilo eventualmente sustituido, C_4C_8 -cicloalquilo, CH_2CH_2R ($R = 4$ -morfolino), 1,1,3,3,-tetrametilbutilo, o CH_2R^a , representando R^a hidrógeno, C_1-C_8 -alquil (ramificado o no ramificado), fenilo, $CO(OR')$ (en donde R' representa C_1-C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado)), $PO(OR'')$, (con $R'' = C_1-C_4$ -alquilo (ramificado o no ramificado)) o $Si(R^xR^yR^z)$ (en donde R^x , R^y y R^z representan independientemente entre sí C_1-C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), C_4-C_8 -alquilo o fenilo),

R^2 representa hidrógeno, COR^b , en donde R^b representa hidrógeno, C_1-C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), C_3-C_8 -cicloalquilo, $CH_2CH_2CO(OR')$ (en donde R' representa C_1-C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado)), adamantilo, fenil

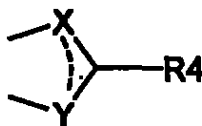
eventualmente sustituido, 1-naftil eventualmente sustituido, 2-naftilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, tiazolilo o furoilo, CH_2R^c , representando R^c hidrógeno, $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alquilo (ramificado o no ramificado) o fenilo eventualmente sustituido, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$, representando R^d fenilo eventualmente sustituido o CONHR^e , en donde R^e representa fenilo,

R^3 representa $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alquilo (ramificado o no ramificado), $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cicloalquilo, fenilo eventualmente sustituido, 1-naftilo eventualmente sustituido, 2-naftilo, quinolina, antraceno, fenantreno, benzotiofeno, benzofurfurilo, pirrol eventualmente sustituido, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, furfurilo eventualmente sustituido o tiofeno eventualmente sustituido,

X representa CR^7 , N o S;

Y para el caso de que X signifique S, representa CR^8 o N y en todos los demás casos representa N,

la línea de trazos en el elemento estructural,



significa que en los casos en que X representa S, Y está ligado a través de una doble ligadura con el átomo de carbono que lleva el sustituyente R^4 y en todos los demás casos uno de los grupos X está ligado a través de una doble ligadura con el

átomo de carbono que lleva el sustituyente R^4 , mientras el otro grupo lleva un átomo de hidrógeno adicional,

W representa CR^9 o N y Z representa CR^{10} o N siempre que W y Z no representen simultáneamente N,

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} representan independientemente entre sí hidrógeno, C_1 - C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), flúor, cloro, bromo, CF_3 , CN, NO_2 , NHR^f , en donde R^f representa hidrógeno, C_1 - C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), o fenilo eventualmente sustituido, SR^g , representando R^g hidrógeno, C_1 - C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), fenilo, piridina, bencilo o fluorenilo, OR^h , representando R^h C_1 - C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), fenilo eventualmente sustituido, o $CO(OR')$ ($R' = C_1$ - C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado)), $CO(OR')$ o $CH_2CO(OR')$, en donde R' tiene los significados arriba indicados, o un radical fenilo eventualmente sustituido o en el caso de sustancias de la fórmula general I R^4 y R^8 representan en conjunto un puente $CR^i-CH=CH-CH=$ o $=CH-CR^i=CH-CH=$, en donde R^i representa H, F, Cl, Br, I o C_1 - C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), o en el caso de las sustancias de la fórmula general II en donde W representa CR^9 y Z representa CR^{10} , R^5 y R^6 representan en conjunto un puente $=CR^j-CH=CH-CH=$ o $=CH-CR^j=CH-CH=$ en donde R^j representa H, F, Cl, Br, I, OH o C_1 - C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado) y R^4 tiene el significado arriba indicado.

2.- Biblioteca combinatorial de compuestos según la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque para el caso en que R^3 representa un radical fenilo sustituido, éste está elegido preferentemente del grupo que comprende 4-acetamidofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 5-bromo-2-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 4-ter.- butilfenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-cianofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-hexilfenilo, 3-hidroxi-fenilo, 2-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-nitrofenilo, 3-fenoxifenilo, 4-(1-pirrolidino)fenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil) fenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 3-(4-clorofenoxi)fenilo o 4-acetoxi-3-metoxifenilo;

para el caso en que R^3 representa un radical 1-naftilo sustituido éste está elegido preferiblemente del grupo que comprende 4-dimetilaminonaftilo, 2-etoxinaftilo o 4-metoxinaftilo.

para el caso en que R^3 representa un radical pirrol sustituido, éste está elegido preferiblemente del grupo que comprende 2-(1-(fenilsulfonil)-pirrol), 2-(N-metilpirrol), 2-(N-(3,5-diclorofenil)-pirrol) o 2(1-(4-clorofenil)pirrol);

para el caso en que R^3 representa un radical furfurilo sustituido éste está elegido preferiblemente del grupo que comprende 2-(5-acetoximetilfurfurilo), 2-(5-metilfurfurilo), 2-(5-nitrofurfurilo), 2-[5-(3-nitrofenil)furfurilo], 2-[5-(2-nitrofenil)furfurilo], 2-(5-bromofurfurilo), 2-[5-(4-clorofenil)furfurilo], 2-(4,5-dimetilfurfurilo), 2-[5-(2-clorofenil)furfurilo], 2-(5-etilfurfurilo) o 2-[5-(1,3-dioxolano)furfurilo;

para el caso en que R^3 representa un radical tiofeno sustituido, éste está elegido preferiblemente del grupo que comprende 2-(5-clorotiofenilo), 2-(5-metiltiofenilo), 2-(5-etiltiofenilo), 2-(3-metiltiofenilo), 2-(4-bromo-tiofenilo), 2-(5-nitrotiofenilo), 5-(2-carboxil-tiofenilo), 2-[4-(feniletil)tiofenilo], 2-[5-(metiltio)tiofenilo], 2-(3-bromotiofenilo), 2-(3-fenoxitiofenilo) o 2-(5-bromotiofenilo).

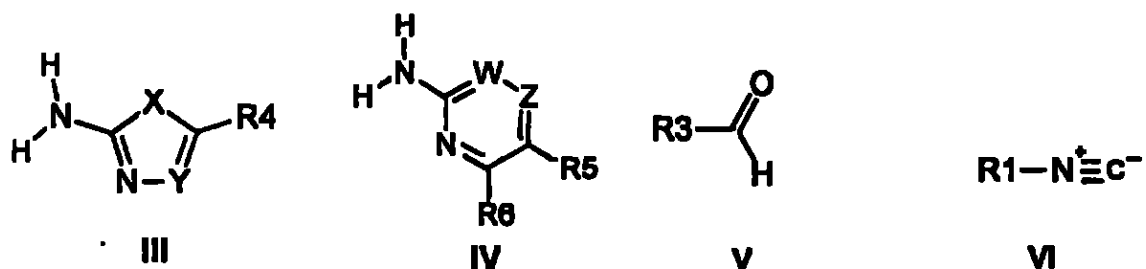
3.- Biblioteca combinatorial de compuestos según la reivindicación 1 ó 2, CARACTERIZADA porque para el caso en que R^b representa un radical fenilo Para el caso en que R^b representa un radical fenilo sustituido, éste está elegido preferiblemente del grupo que comprende 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 2-bromofenilo, 2-fluorofenilo, pentafluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-acetilfenilo, 2-metoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 2-(trifluoro-metil)fenilo, 2-metilfenilo, 3-bromofenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-metoxifenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 3,5-

dimetoxifenilo, 3-(trifluoro-metil)fenilo, 3-metoxifenilo, 4-bromofenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-ter-butilfenilo, 4-metilfenilo, 2-iodofenilo, 4-iodofenilo, 4-cianofenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 3,5-dinitrofenilo, 4-nitrofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-metilfenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 4-(trifluorometoxi)-fenilo, 2-(trifluorometoxi)fenilo o 3-(trifluorometoxi)-fenilo, para el caso en que R^c representa un radical fenilo sustituido, éste esté elegido preferiblemente del grupo que comprende 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-metilfenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 2-bromofenilo, 3-metoxifenilo, 3-nitrofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-fenoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3-bromofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 4-ter.-butilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-vinilfenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-di(trifluorometil)-fenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-di-metilfenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,3-dimetilfenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2,4-di(trifluorometil)fenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,4-dimetil-fenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 2,3,6-trifluorofenilo, 2,4,5-trifluorofenilo, 2,4,6-trimetilfenil, o pentafluorofenilo y

106 #2

para el caso que R^d representa un radical fenilo sustituido, éste esté elegido preferiblemente del grupo que comprende 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-carboxifenilo, 4-acetilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-nitrofenilo, 4-hidroxifenilo.

4.- Biblioteca combinatorial de compuestos obtenible por reacción de tres componentes a partir de amidinas de las fórmulas generales III o IV, aldehídos de la fórmula general V e isonitrilos de la fórmula general VI,



en diclorometano como solvente y en presencia de ácido perclórico, en una instalación de síntesis en paralelo automatizada, en que los reactivos se agregan sucesivamente en el orden amidina, aldehído e isonitrilo y los productos resultantes eventualmente se hacen reaccionar a continuación con un compuesto R^2Hal o un isocianato R^eNCO , en donde los radicales R^1 a R^5 , X, Y, W, Z y R^e tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

5.- Biblioteca combinatorial de compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADA porque contiene al menos 17 compuestos de las fórmulas generales I o II.

102 #3

6.- Uso de una biblioteca combinatorial de compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 5 en un procedimiento de investigación del efecto biológico como producto farmacéutico o fitoprotector.

7.- Uso de una biblioteca combinatorial de compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 5 en un procedimiento de investigación para la exploración de sustancias de efecto analgésico.

8.- Procedimiento de preparación de una biblioteca combinatorial de compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 5 por una reacción de tres componentes a partir de amidina, aldehído e isonitrilo, CARACTERIZADO porque la síntesis de los compuestos se lleva a cabo en una instalación de síntesis en paralelo automatizada en diclorometano como solvente y en presencia de ácido perclórico, agregándose los reactivos sucesivamente en el orden de amidina, aldehído e isonitrilo y haciéndose reaccionar eventualmente los productos resultantes con un compuesto $R^2\text{Hal}$ o con un isocianato $R^2\text{NCO}$.

9.- Procedimiento según la reivindicación 8, CARACTERIZADO porque la amidina se prepara en una solución de diclorometano con ácido perclórico y los demás reactivos se agregan en el orden indicado como soluciones en diclorometano a la solución de la amidina en diclorometano con ácido perclórico.

10.- Uso de los compuestos de las fórmulas generales I o II según la reivindicación 1, en que R^1 hasta R^{10} , W, X, Y y Z tienen los significados indicados en la reivindicación 1, en forma de sus bases, o de sus sales farmacéuticamente

tolerables, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor.

11.- Uso según la reivindicación 10, CARACTERIZADO porque se aplica a los compuestos Ter-butil-(2-ciclohexil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina, ciclohexil-(2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina, ter-butil-(2-ter-butil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina, ter-butil-(2-tiofen-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina, ter-butil-(2-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina, ciclohexil-(2-piridin-4-il-imidazol[1,2-a]piridin-3-il)-amina, ester dietílico de ácido (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fosforamídico, ter-butil-(6-fenil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-il)-amina, (2,6-dimetilfenil)-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-amina, (2-ciclohexil-imidazo [1,2-a]pirazin-3-il)-(2,6-dimetil-fenil)-amina, ter-butil-(2-ciclohexil-6-metil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina, ter-butil-(6-metil-2-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina, ter- butil(6-metil-2-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina, ter-butil-(5,7-dimetil-2-fenil-imidazo[1,2-a]-piridin-3-il)-amina, ciclohexil-(2-ciclohexil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina, ter- butil -(6-metil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina, y/o butil-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)amina, o sus sales farmacéuticamente tolerables.

**Glossary of Terms Used in Medicinal Chemistry
(IUPAC Recommendations 1998)**

A to H

Contents

Active transport, **Address-message concept**, **ADME**, **Affinity**, **Agonist**, **Allosteric binding site**, **Allosteric enzyme**, **Allosteric regulation**, **Analog**, **Antagonist**, **Antimetabolite**, **Antisense molecule**, **Autacid**, **Autoreceptor**, **Bioassay**, **Bioisosteres**, **Bioprecursor prodrug**, **Bioretransformation**, **CADD** See **Computer-assisted drug design**, **Carrier-linked prodrug (Carrier prodrug)**, **Cascade prodrug**, **Catabolism**, **Catabolite**, **Clone**, **Codon**, **Cofactor**, **Combinatorial library**, **Combinatorial synthesis**, **CoMFA** See **Comparative Molecular Field Analysis**, **Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA)**, **Computational chemistry**, **Computer-assisted drug design (CADD)**, **Congener**, **Cooperativity**, **3D-QSAR** See **Three-dimensional Quantitative Structure-Activity Relationship**, **De novo design**, **Disposition** See **Drug disposition**, **Distomer**, **Docking studies**, **Double-blind study**, **Double prodrug (or pro-prodrug)**, **Drug**, **Drug disposition**, **Drug latentiation**, **Drug targeting**, **Dual action drug**, **Efficacy**, **Elimination**, **Enzyme**, **Enzyme induction**, **Enzyme repression**, **Eudismic ratio**, **Eutomer**, **Genome**, **Hansch analysis**, **Hapten**, **Hard drug**, **Heteroreceptor**, **Homologue**, **Hormone**, **Hydrophilicity**, **Hydrophobicity**.

Active transport*

Active transport is the carriage of a solute across a biological membrane from low to high concentration that requires the expenditure of (metabolic) energy.

Address-message concept

Address-message concept refers to compounds in which part of the molecule is required for binding (address) and part for the biological action (message).

ADME

Abbreviation for **Absorption**, **Distribution**, **Metabolism**, **Excretion**. (See also **Pharmacokinetics**; **Drug disposition**).

Affinity

Affinity is the tendency of a molecule to associate with another. The affinity of a drug is its ability to bind to its biological target (receptor, enzyme, transport system, etc.) For pharmacological receptors it can be thought of as the frequency with which the drug, when brought into the proximity of a receptor by diffusion, will reside at a position of minimum free energy within the force field of that receptor.

For an **agonist** (or for an **antagonist**) the numerical representation of affinity is the reciprocal of the equilibrium dissociation constant of the ligand-receptor complex denoted K_A , calculated as the rate constant for offset (k_{-1}) divided by the rate constant for onset (k_1).

Agonist***

anabolic reactions.

Catabolite

A catabolite is a naturally occurring metabolite.

Clone*

A clone is a population of genetically identical cells produced from a common ancestor. Sometimes, "clone" is also used for a number of recombinant DNA (deoxyribonucleic acid) molecules all carrying the same inserted sequence.

Codon*

A codon is the sequence of three consecutive nucleotides that occurs in mRNA which directs the incorporation of a specific amino acid into a protein or represents the starting or termination signals of protein synthesis.

Coenzyme

A coenzyme is a dissociable, low-molecular weight, non-proteinaceous organic compound (often nucleotide) participating in enzymatic reactions as acceptor or donor of chemical groups or electrons.

Combinatorial synthesis

Combinatorial synthesis is a process to prepare large sets of organic compounds by combining sets of building blocks.

Combinatorial library

A combinatorial library is a set of compounds prepared by combinatorial synthesis.

CoMFA

See Comparative Molecular Field Analysis.

Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA)**

Comparative molecular field analysis (CoMFA) is a 3D-QSAR method that uses statistical correlation techniques for the analysis of the quantitative relationship between the biological activity of a set of compounds with a specified alignment, and their three-dimensional electronic and steric properties. Other properties such as hydrophobicity and hydrogen bonding can also be incorporated into the analysis. (See also Three-dimensional Quantitative Structure-Activity Relationship (3D-QSAR)).

Computational chemistry**

Computational chemistry is a discipline using mathematical methods for the calculation of molecular properties or for the simulation of molecular behaviour.

Computer-assisted drug design (CADD)**

Glossary of terms used in combinatorial chemistry (Technical Report)

INTRODUCTION

The development of combinatorial chemistry has generated a wide variety of new concepts and much associated terminology. In addition, the nature of research in this area has brought together scientists from diverse backgrounds: statisticians may discuss their work with biologists and heterocyclic chemists; medicinal chemists are talking to engineers, analytical chemists and polymer scientists. In recognition of the potential for confusion and lack of communication in this field, the International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) convened a Working Party (within the Division of Human Health, Medicinal Chemistry Section) to attempt to capture and define the terminology at the interface of these endeavours. The following Glossary is the result of their efforts. It is hoped that it will provide a resource for those new to the area encountering terms for the first time, and, perhaps, will increase the clarity of communication between more experienced workers in the field.

The Glossary is not intended as a comprehensive review or encyclopaedia of combinatorial chemistry, although occasional attempts have been made to broaden the scope beyond a strict dictionary-type definition of terms by providing illustrative examples of some terms, and directing readers to literature sources where appropriate. These references have not necessarily been chosen to attribute credit for the discovery or invention of a term; rather they should provide the most pertinent information for the topic. Ideally, this will be an article or review with the Glossary term as its central theme, in which proper accreditation for the seminal contributions to that area may be found.

Because of the intrinsic interdisciplinary nature of this area of research, it has not been possible to provide a comprehensive coverage of each of the sub-fields, neither has this been the intent. Rather, it has been attempted to identify those elements which are particularly pertinent to combinatorial chemistry. Thus, in the analytical sciences, 'magic angle spinning' gains an entry, whereas 'mass spectrometry' does not. The interested reader will readily be able to find more detailed treatments of these specialized areas.

Trademarks have been included where, in the judgement of the authors, their use has become sufficiently widespread that they often do not receive appropriate citation; the implicit assumption being that the reader will understand what is meant. This criterion has been adopted over one of inclusiveness, which would rapidly become extreme in many areas.

In a field which is developing as rapidly as combinatorial chemistry, a document such as this Glossary may soon require revision. The authors welcome suggestions for new terms, clarifications, references and other comments which will aid in the development of this resource.

Notes: Italicized words within individual definitions refer to other entries in the Glossary where further information is available.

The 'bead' symbol is used in illustrations to indicate a particle of insoluble material, such as a polystyrene bead.



This simplified representation does not attempt to describe the chemical linkage to pendant functional groups (such as the primary amine in the example above). The reader is directed to the cited literature for more detailed information.

Analytical Construct: Tool for development of chemistry on a *solid support* whereby the desired compound is prepared in a form which facilitates analysis. This may be achieved by the insertion of an additional *orthogonal linker* between the solid support and the standard linker, thus allowing release of the linker-bound compound at any desired point in compound assembly [1-3].

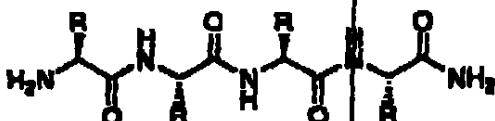
Aptamer: Oligonucleotide which displays specific binding to a protein or other target, often selected by an iterative cycle of affinity-based enrichment [4–5]. See also **SELEX**.

ArgeGel: (Trademark of Argonut Technologies, San Carlos, California, USA). Beaded solid support with a crosslinked polystyrene core and grafted linear poly(ethylene glycol) (PEG) chains with terminal functional groups [7].

Array Synthesis: Form of *parallel synthesis* in which the reaction vessels are maintained in a specified spatial distribution, e.g. the wells of a 96-well plate or pins held in a rack [8–10].

Assay Equivalent: An aliquot of a library which will allow the library to be screened in a single assay. Particularly applicable to libraries prepared by *split/pool* procedure, where it pertains to the number of particles required to sample a library. Generally consists of a specified number of library equivalents. For statistics related to this, see [11].

Backbone: A scaffold of approximately linear configuration. Thus in the generic structure of a tetrapeptide shown below, the repeating polypeptide core structure (everything except for the R groups—see *Residue*) constitutes the backbone.



Bead: (Normally spherical) particle of solid support.

Biased Library: See *Directed Library*.

Binary Code: Relationship between a set of tags and their corresponding ligands where *building block* identity is denoted by the presence or absence of a given tag or set of tags (i.e. the two 'bits' 1 and 0). Compare quantitative or *Ratio Coding* [13].

Binning: Approach to classifying the diversity of a set of compounds by grouping related members in 'bins' on the basis of common physical or structural features. Commonly applied to the analysis of a set for the completeness of coverage of the desired property space [12].

Building Block: One of a number of interchangeable reagents which can be used in combinatorial library synthesis, part of the structure of which becomes incorporated into the final product, i.e. its *residue*. See also *Diversity Reagent*.

Capacity: The amount of material which may be attached to a support. May be greater than loading due to, for example, steric effects at the solid surface.

Chemset: A collection of two or more library members, building blocks or reagents; preferred notation in the *Journal of Combinatorial Chemistry* [14] and convenient for describing synthetic procedures on pools of compounds. Thus 'chemset 3(1–3)' denotes three members of the library produced by the reaction of reagents 2(1–3) with starting material 1'.

Cleavage: Process of releasing a compound from a solid support, thereby permitting assay or analysis of the compound by solution-phase methods. Dissolution of the compound following cleavage, rather than the cleavage step itself, may be rate-limiting.

Cluster: Group of compounds which are related by structural or behavioural properties. Organizing a set of compounds into clusters is often used in assessing the diversity of those compounds, or in developing SAR (structure-activity relationship) models. See also *Principal Components Analysis*, *Binning* and *Recursive Partitioning* [15–17].

Combinchem: See *Combinatorial Chemistry*.

Combinatorial: '1. of, relating to or involving combinations; 2. of, or relating to the arrangement of, operation on and selection of discrete elements belonging to finite sets.' (*Webster's Collegiate Dictionary*)

Combinatorial Chemistry: Using a combinatorial process to prepare sets of compounds from sets of building blocks.

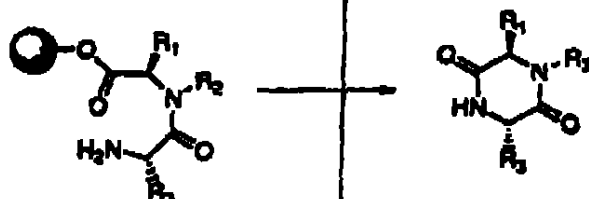
113 H-9

Combinatorial Library: A set of compounds prepared by combinatorial chemistry. May consist of a collection of *pools* or *sub-libraries*. Its composition may be described by the *chemset* notation.

Controlled Release: See *Partial Release*.

Crosslinking: Property of a *solid support* prepared from polymeric materials with interconnected strands. Often results from the inclusion of multifunctional monomers in the polymerization reaction, e.g. divinylbenzene in polystyrene production. In such cases, the degree of crosslinking is often quoted as the proportion of the multifunctional monomer in the reaction mixture. The extent of crosslinking is important for physical properties of the solid support, such as the propensity to swell in different solvents [18].

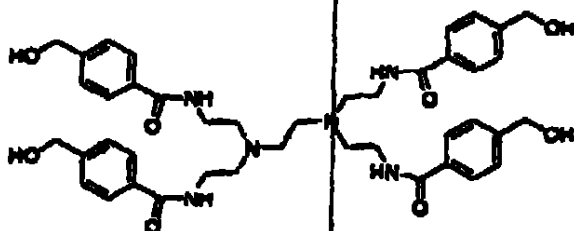
Cyclative Cleavage: *Cleavage* resulting from intramolecular reaction at the linker which results in a cyclized product. The cleavages may also act as a purification if resin-bound side-products are incapable of cyclizing, and thus remain attached to the *solid support* on release of the desired material [9]. Diketopiperazine formation, as shown below, is one well-known example of cyclative cleavage [19,20].



Decode: Use of a surrogate analyte to define the reaction path to which the solid support was exposed, and hence imply the structure of a member of a *combinatorial library* (see also *Encoding*), or the reaction sequence for its preparation [21].

Deconvolute: To render less complex; process of optimizing an activity of interest by fractionating (normally by resynthesis, or by elaborating a *partial library*) a *pool* with some level of the desired activity to give a set of smaller pools. Repeating this strategy leads to single members with (ideally) a high level of activity and is termed *iterative deconvolution* [22-24].

Dendrimer: A polymer having a regular branched structure. If suitably functionalized (such as the benzyl alcohol-substituted, four-branch structure shown below) it may be used as a *soluble support*, in which case the desired, dendrimer-supported, material may be isolated by size-exclusion chromatography. Dendrimers may also be attached to a polymer and used as a *solid support*, with significantly increased loading over the initial resin [25-28].



Descriptor: Numerical representation of a molecular property, including bulk properties (e.g. log *P*, molecular weight), two-dimensional (2-D) features (atom connectivities) or three-dimensional (3-D) features (molecular shape). A complete set of descriptors comprises a *fingerprint* [16,29,30]. See also *Binning*, *Clustering*.

Direct Divide: Strategy for the assembly of a *combinatorial library* related to the *pool/split* process in which each portion of solid support is divided into the next set of reaction vessels without an intervening pooling step. The resulting library is (like a *pool/split library*) *fully combinatorial*, with each particle bearing a single library member, but has a reduced standard deviation between the quantity of each library member [34].

Directed Library: (Also *biased* or *focused library*). Library which uses a limited number of building

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 170

Radicación no 00-74640

Concepto Técnico no 780

Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/417

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la Invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-j).
- SI ☒ NO ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s) * Nuevo título de la invención folio 93, * Nuevo resumen, objeto y finalidad de la invención folio 104, * Nueva página 1 de la descripción folio 105, * Nuevo texto de las reivindicaciones y memoria et originalmente presentado folios 106 a 114. Nuevo extracto para publicación folios 102 a 103. * Nuevos dibujos de: propietario folio 100 y de Archivo Técnico folio 101.
Arle final 2 (12x17cm), 1 (6x6 cm).

EXAMINADOR TÉCNICO

707039

Bogotá D. C., 12 Abril / 2002

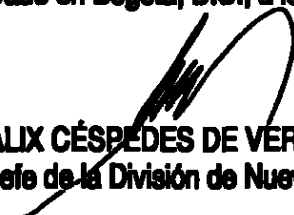
2020
Bogotá, D.C.

Doctor(a)
JOSÉ ANTONIO LLOREDA
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	00-74840
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	936
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la comunidad andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase
Dado en Bogotá, D.C., a los 29 de mayo de 2003


ALIX CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá, D.C., 4 mayo 2003 El extracto de esta solicitud fue publicado en el número 521 de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha 30-04-2003. El término hábil señalado por la ley expiró el 29-01-2003 y SI NO se presentaron oposiciones por parte de terceros.

202039

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia