



No. 11-177195- -00009-0000

Fecha: 2013-12-11 16:42:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 21

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Maria Clara Calderon
Mauricio Ávila
José Jairo Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura Escobar
Lorena Andrade

Re: Expediente N°. 11-177.195

Solicitud de Patente de Invención titulada: "DERIVADOS DE IMIDAZOLIDIN-2-
ONA 1,3-DISUSTITUIDA COMO INHIBIDORES DE CYP17."

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref: P2011/000206

Medellín
María Clara Múnera
Eduick Manotas
Adrián Santamaría

RESPUESTA AL OFICIO No. 14073, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 031
DE FECHA 06 DE AGOSTO DE 2013
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado el 24 de julio de 2012.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 1 a 5, 13 y 14;
- en la nueva Reivindicación 1 (antigua Reivindicación 6), se introduce la limitación de la antigua Reivindicación 14 al especificar la definición de R⁵³, y además el alcance de R⁵⁴ fue limitado exclusivamente a alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido por halógeno, o -CH₂OH;
- las nuevas Reivindicaciones 2 a 7 y 8 a 13 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 7 a 12 y 15 a 20, respectivamente;

- en la nueva Reivindicación 14 (antigua Reivindicación 21) se eliminan los compuestos 1-benzo[b]-tiofen-2-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolin-2-ona, 1-benzotiazol-6-il-3-{4-[(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-metil]-piridin-3-il}-imidazolidin-2-ona, 1-benzotiazol-6-il-3-(4-pirrolidin-1-il-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona; 1-benzotiazol-6-il-3-(4-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona; 1-benzotiazol-6-il-3-(4-ciclopropil-amino-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona; 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-quinolin-7-il-imidazolidin-2-ona; 1-benzotiazol-6-il-3-piridin-2-il-imidazolidin-2-ona; 1-benzotiazol-6-il-3-imidazo[1,2-a]-pirazin-5-il-imidazolidin-2-ona; 1-benzotiazol-6-il-3-(1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-5-il)-imidazolidin-2-ona; 3-benzotiazol-6-il-3'-metil-4,5-dihidro-3H,3'H-[1,4']-bi-imidazolil-2-ona; 1-benzotiazol-6-il-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona; 1-benzotiazol-6-il-3-[4-(1-metil-pirrolidin-2-il-metoxi)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona; 1-benzotiazol-6-il-3-{4-[(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-metil]-piridin-3-il}-imidazolidin-2-ona; 1-benzotiazol-6-il-3-(3H-imidazo[4,5-b]-piridin-6-il)-imidazolidin-2-ona; 1-benzotiazol-6-il-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il-metoxi)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona; 1-benzotiazol-6-il-3-(4-pirrolidin-1-il-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona; 1-benzotiazol-6-il-3-(4-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona; 1-benzotiazol-6-il-3-(4-ciclopropil-amino-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona; 1-benzo-[b]-tiofen-2-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- se adiciona la nueva Reivindicación 15 la cual reclama el compuesto 1-(2-cloropiridin-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona, lo cual encuentra soporte en la página 20, líneas 21 y 22 del Capítulo Descriptivo;
- las nuevas Reivindicaciones 16 y 17, corresponden a las antiguas Reivindicaciones 22 y 23, respectivamente.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- i) La Examinadora señala que la Reivindicación 1 no se encuentra debidamente sustentada en el Capítulo Descriptivo, ya que solo se muestra la preparación y actividad de los compuestos mencionados en la siguiente tabla, y además no se ilustran todos los ejemplos soportados:

Sustituciones	Soporte de los ejemplos presentados
---------------	-------------------------------------

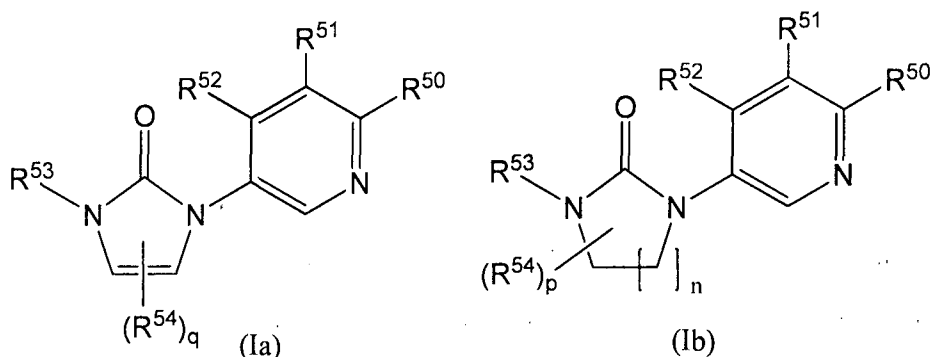
	Fórmula (I)	Fórmula (II)
R^{53} o A		
R^{54}	-CH ₂ CH ₃	CH ₃ , CF ₃
q	1	No aplica
p	No aplica	1, 2
n	No se menciona	1, 2

Adicionalmente, la Examinadora señala que la Reivindicación 1 no es concisa, debido a que presenta una excesiva complejidad ya que cada uno de los radicales abarca una cantidad excesiva de definiciones.

ii) De otra parte, la Examinadora señala que la expresión “opcionalmente” precediendo una característica no es concisa por que no permite delimitar el alcance de la Reivindicación 1.

iii) Finalmente, la Examinadora argumenta que las Reivindicaciones 22 y 23 hacen referencia a una composición, pero no se mencionan los componentes y las proporciones de los mismos, y adicionalmente, que éstas no se encuentran debidamente sustentadas puesto que en las realizaciones preferidas no se menciona la actividad de dichas composiciones con sus respectivas proporciones.

b- i) En primer lugar me permito llamar la atención de la Examinadora sobre la nueva Reivindicación 1, la cual ahora reclama un compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib):



en donde:

n es 1, 2, o 3;

R⁵³ es:

(i) fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de flúor, cloro, metil, metoxi, trifluorometil, difluorometil o ciano;

(ii) bifenilo;

(iii) fenilo fusionado seleccionado a partir de naftalen-2-il, quinolin-6-il, 3,4-dihidro-2-oxo-quinolin-6-il, benzo[b]tiofen-5-il, benzo[d]isoxazol-5-il, 1H-indazol-6-il, 1H-indazol-5-il, benzotiazol-6-il, 1,2-dihidro-3-oxo-indazol-6-il, indan-5-il, 1H-benzotiazol-5-il, benzofuran-5-il, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il, 2,3-dihidro-benzofuran-5-il, o benzo[1,3]dioxol-5-il, en donde dicho fenilo fusionado está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de cloro, fluor, metil, etil, difluorometil, trifluorometil, ciclopropil, ciano, o amino;

(iv) heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado a partir de isotiazol-4-il, tiofen-2-il, tiofen-3-il, o piridin-4-il, en donde dicho isotiazol-4-il, dicho tiofen-2-il, dicho tiofen-3-il, y dicha piridin-4-il están opcionalmente sustituidas con flúor, cloro, metil, trifluorometil, difluorometil o metoxi; o

(v) heteroarilo fusionado seleccionado a partir de tieno[3,2-c]piridin-2-il, tieno[3,2c]piridin-3-il, tieno[3,2c]piridin-2-il, imidazo[1,2-a]piridin-7-il, o benzo[b]tiofen-2-il, en donde dicho heteroarilo fusionado está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de flúor, cloro, metil, difluorometil, trifluorometil, ciclopropil, o amino;

R^{54} es alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido por halógeno, o $-CH_2OH$;

p es 0, 1, 2, o 3;

q es 0, 1 o 2;

R^{50} , R^{51} y R^{52} son cada uno seleccionados independientemente a partir de H, halo, $-OH$, $-CN$, alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido.

Teniendo en cuenta lo anterior, la nueva Reivindicación 1 incluye las limitaciones de la antigua Reivindicación 6 y 14, es decir, los compuestos de la Fórmula (Ia) y (Ib), en donde las limitaciones para R^{53} y R^{54} fueron limitadas. Así las cosas, los compuestos reclamados en la nueva Reivindicación 1 corresponden a una generalización razonable y bastante limitada de acuerdo con las divulgaciones de la presente invención, de esta forma considero superada la objeción de la Examinadora.

Sin embargo, y sin perjuicio de lo anterior, me permito llamar igualmente la atención sobre las disposiciones de la Guía para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad, en donde se establece que si una reivindicación comprende un número muy grande de alternativas, se presentará un requerimiento al solicitante que sugiera restringir la solicitud a una razonable generalización de la materia que ha sido desarrollada o probada, **pero no se trata de requerir para que se restrinja sólo a los ejemplos**.¹

ii) En cuanto al término “opcionalmente” en la Reivindicación 1, me permito señalar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención. Es decir, las reivindicaciones pueden ser tan amplias como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en el Capítulo Descriptivo. Esto es, dentro del concepto inventivo desarrollado se contemplan modalidades en las que las moléculas de interés pueden o no incluir dichos sustituyentes, por tanto, cualquier persona medianamente versada en la materia puede entender perfectamente el

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 3.3.4.1 (disponible en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

alcance y los límites de la protección solicitada, entendiendo qué modalidades incluyen sustituciones y cuáles no.

El uso de estos términos y otros análogos que indican la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades, es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que como la Examinadora debe saberlo, una patente de invención no se limita a una única modalidad, si no que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención. Así las cosas, insisto respetuosamente que el término “opcionalmente” y términos análogos son perfectamente entendibles por cualquier persona medianamente versada en la materia, de tal manera que a la luz del Capítulo Descriptivo es perfectamente claro el alcance y los límites de la protección solicitada, entendiendo qué moléculas están cobijadas por las reivindicaciones y cuáles no. De hecho, la eliminación del término “opcionalmente” solamente restringiría el derecho del solicitante a reclamar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, limitando injustificadamente sus características esenciales.

iii) En cuanto a las composiciones reclamadas en las Reivindicaciones 22 y 23, me permito recordar respetuosamente que la patentabilidad de estas composiciones recae únicamente en la novedad y nivel inventivo de los compuestos que se encuentran en estas, más no en las composiciones como tal y mucho menos en los ingredientes específicos que pueda contener. Es decir, las reivindicaciones reclaman una composición farmacéutica (cualquier composición) que esté caracterizada porque contiene los compuestos de la presente invención, sin limitación a excipientes, porcentajes o condiciones y sin importar la forma de dosificación.

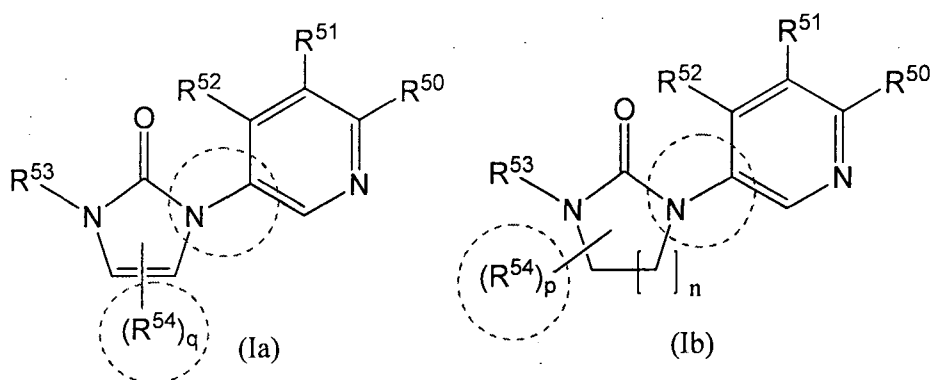
Adicionalmente, como se mencionó anteriormente, el inventor tiene el derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando encuentre soporte en el Capítulo Descriptivo y se conserve el principio de unidad de invención. Incluir elementos y condiciones específicas no esenciales en las reivindicaciones, limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance del concepto inventivo desarrollado. Al incluir elementos no esenciales, el alcance de la protección se ve limitado en tanto que, para que existiera una infracción, dichos elementos no esenciales deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados. Por tanto, incluir características adicionales que no son esenciales limitaría injustificadamente la protección de la patente incorporando elementos no esenciales dentro del concepto inventivo desarrollado.

3. a- La Examinadora señala que los artículos “linear and macrocyclic ligands containing alteranating pyridine and imidazolidin-2-one units” (D1) y “2-choloro-4,5-dihydroimidazole, Part X[1]. Revisting route to N-heteroarylimidazolidin-2-ones” (D2) afectan la novedad de la Reivindicación 1 de la presente invención.

La Examinadora argumenta que las características esenciales del compuesto de la Reivindicación 1 habían sido previamente divulgadas por D1 o D2, ya que los compuestos 9, 5, 11, 12, 20, 21 y 34 de D1 y los compuestos C y 6 de D2 anticipan los compuestos de la presente invención.

En cuanto a las Reivindicaciones 2–14, la Examinadora señala que no mencionan características que hagan nuevo al compuesto de la Reivindicación 1, por lo tanto no las considera novedosas.

b- En primer lugar, me permito llamar nuevamente la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, y en especial, sobre la nueva Reivindicación 1, la cual como se mencionó anteriormente, reclama los compuestos de Fórmula Ia y Ib, como se muestra a continuación:

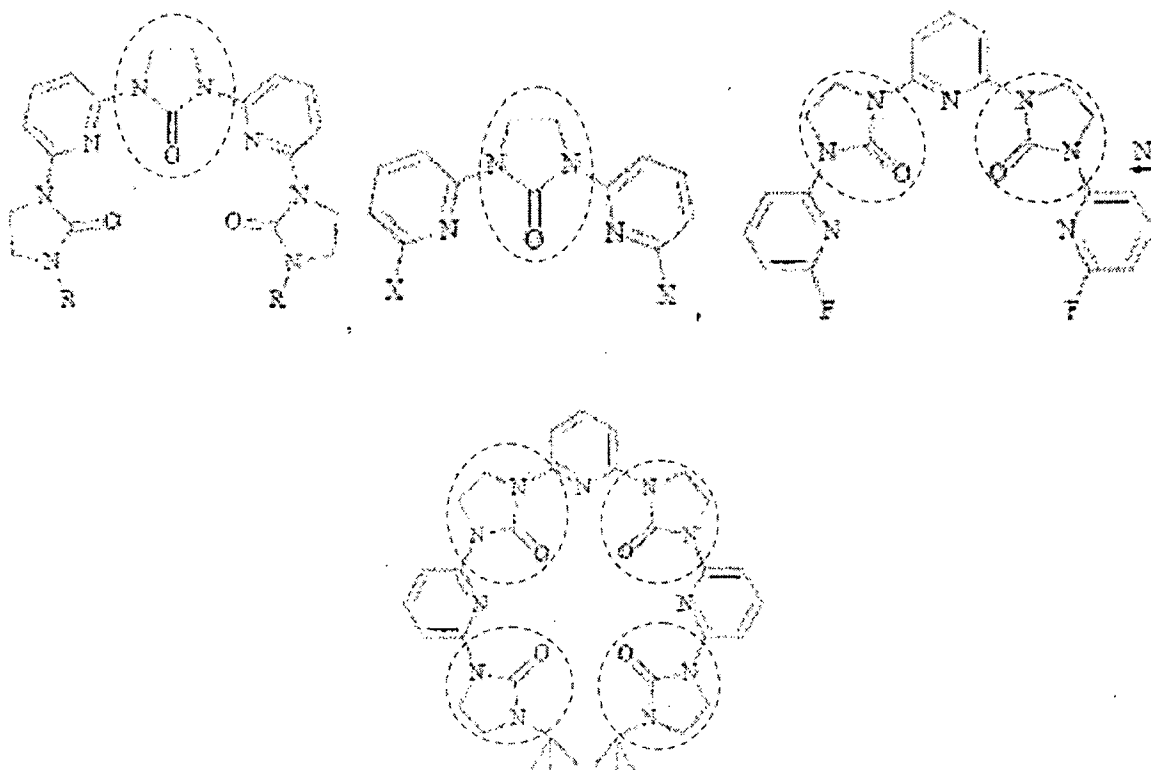


En dichos compuestos el grupo piridina se encuentra unido por el carbono 3 al grupo imidazolidin-2-ona, y adicionalmente, la definición de **R⁵⁴ es alquilo (C₁-C₄), (C₁-C₄) alquilo sustituido por halógeno, o -CH₂OH**

En segundo lugar, respecto al arte previo citado, D1 divulga la síntesis de ligandos macrocíclicos que contienen piridina y alternando unidades imidazolidin-2-ona, tal y como se observa en los compuestos señalados por la Examinadora:

OLARTEMOURE

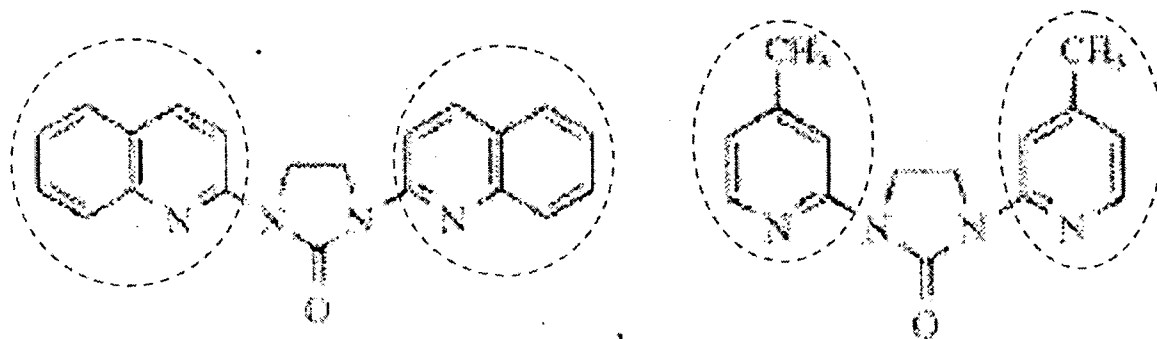
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.



Teniendo en cuenta lo anterior, los compuestos de la presente invención tienen diferencias estructurales claras y evidentes con respecto a los compuestos de D1, a saber:

- los compuestos de D1 tienen dentro de su estructura piridinas alternadas con unidades imidazolin-2-ona, lo cual no está dentro del alcance de la presente invención;
- el grupo piridina de los compuestos de la presente invención se encuentra unido al grupos imidazolin-2-ona, por medio del carbono en la **posición 3** de dicha piridina, mientras que la piridina de los compuestos de D1 se encuentran unidos por el carbono en la **posición 2** al grupo imidazolin-2-ona;
- los compuestos de la presente invención tienen un grupo R^{54} sobre el grupo imidazolidin-2-ona, el cual presenta un patrón de sustitución que no se encuentra contemplado por D1.

Con respecto a D2, dicho documento divulga los siguientes compuestos:



Al observar las estructuras de los compuestos divulgados en D2, y al compararlos con los compuestos de la presente invención, se encuentran las siguientes diferencias:

- el grupo piridina de los compuestos de la presente invención se encuentra unido al grupo imidazolin-2-ona, por medio del carbono en la **posición 3** de dicha piridina, mientras que la piridina de los compuestos de D1 se encuentran unidos por el carbono en la **posición 2** al grupo imidazolin-2-ona;
- los compuestos de la presente invención tienen un sustituyente R⁵⁴ sobre el grupo imidazolidin-2-ona, el cual no se encuentra contemplado por D1

Como se mostró anteriormente, tanto los compuestos de D1, como los de D2 son estructuralmente diferentes a los compuestos aquí reclamados y por tanto no anticipan las características esenciales aquí reclamadas. En este punto vale la pena recordar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de dicha invención. Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención. En el presente caso, D1 no divulga o describe explícitamente y sin ambigüedades las características estructurales esenciales de los compuestos aquí reclamadas, por lo tanto, la materia reclamada en la nueva Reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes son novedosas frente a D1 y D2.

4. a- i) La Examinadora argumenta que los documentos D1 y D2 y las patentes US5519036 (D3) y WO2004/009558 (D4) afectan el nivel inventivo de la Reivindicación 15.

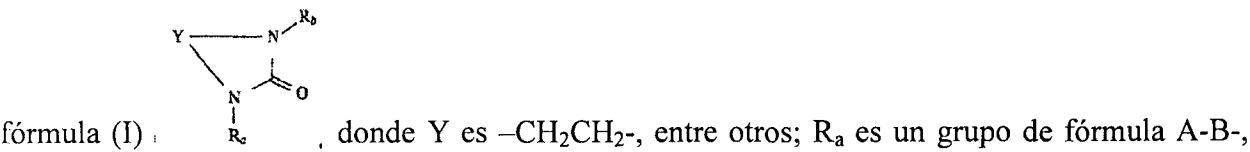
La Examinadora argumenta que D1 divulga ligandos lineales y macrocíclicos que contienen piridina alternante, algunos compuestos actúan como intermediarios del producto final que se

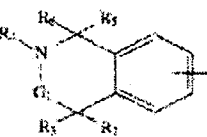
OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

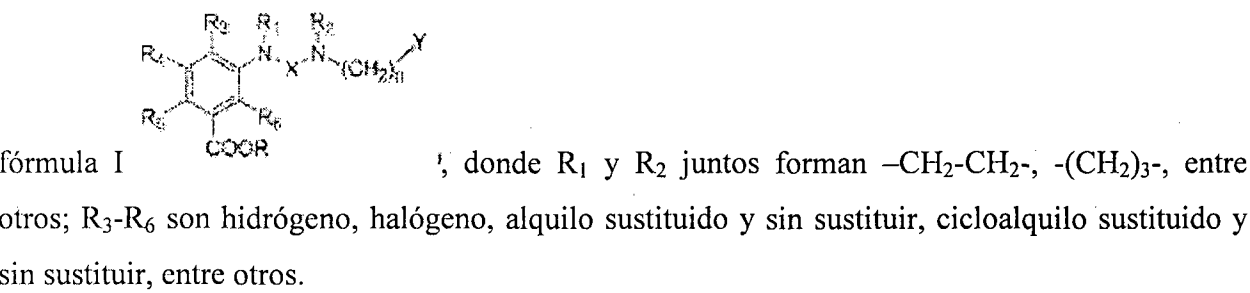
desca, los compuestos son el 9, 5, 11, 12, 20, 21 y 34. Frente a D2, la Examinadora señala que dicho documento divulga derivados de N-heteroarilimidazolidin-2-ona que pueden actuar como antagonistas $\alpha 2$ -adrenoreceptore, receptores antagonistas de dopamina, como el compuesto C y el compuesto 6.

Frente a D3, la Examinadora argumenta que, dicho documento divulga imidazolidinona de



donde A es  , G1 es metileno, entre otros, R_2 y R_3 son H o un grupo alquilo, R_4 es H, cicloalquilo, entre otros, R_5 y R_6 son H o grupo alquilo; B es un enlace o un grupo alquileno. Adicionalmente, la Examinadora señala que D3 divulga una composición farmacéutica útil en enfermedades en las que se producen agregados de células más pequeñas o más grandes o interacciones célula-matriz, que comprende el compuesto de Fórmula (I) junto con vehículos o diluyentes inertes.

Con respecto a D4, la Examinadora argumenta que dicho documento describe compuestos de



Posteriormente, la Examinadora establece que la diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 15 y los compuestos de D1, D2 y D4 consiste en la definición del radical R^{53} , que especifica más los sustituyentes. La Examinadora establece que el efecto que lograría la definición del radical R^{53} en cuanto a su actividad como inhibidores de CYP17, no puede ser determinada, ya que no existe alguna evidencia que indique que dichas diferencias estructurales otorguen al compuesto de la presente invención una ventaja técnica sobre los compuestos conocidos en el arte previo citado.

De esta forma el problema técnico a resolver es plantear alternativas a los compuestos de fórmula I de acuerdo con D1-D4, para que sean más eficientes en su actividad como inhibidores fuertes y

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

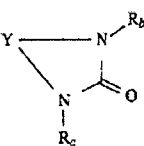
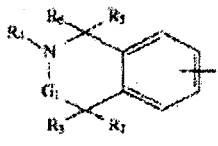
selectivos de CYP17. A partir de lo anterior, la Examinadora señala que una persona medianamente versada en la materia derivaría de manera obvia los compuestos descritos en la Reivindicación 15 de la presente invención, a partir de las enseñanzas de D1-D4, ya que la diferencia se limita a especificar la definición de un sustituyente, manteniendo en anillo central de la estructura, sin que ese hecho confiera una mayor acción como inhibidores fuertes y selectivos de CYP17, por lo que se considera obvia.

De lo anterior, la Examinadora argumenta que las Reivindicaciones dependientes 16-21 no mencionan características inventivas adicionales, por lo que no son consideradas inventivas.

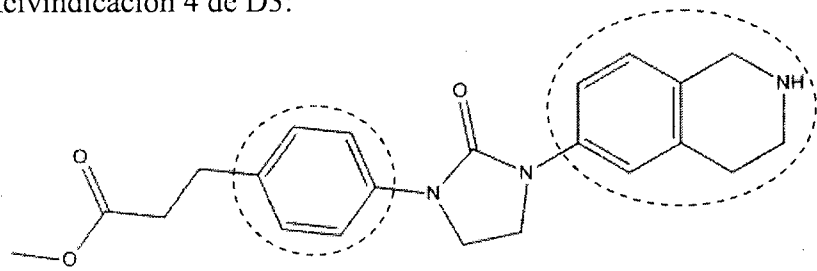
ii) La Examinadora argumenta que la Reivindicación 22 consiste en una composición farmacéutica que se encuentra debidamente definida, sin embargo, el efecto técnico que se lograría al incluir un compuesto como los de la presente invención con las diferencias sobre el arte previo, como las descritas anteriormente, no puede ser determinado, ya que no existe evidencia que indique que las diferencias estructurales del compuesto de fórmula I otorguen una ventaja técnica sobre las composiciones conocidas en D3. De lo anterior, la Examinadora concluye que la Reivindicación 22 es obvia, al igual que la Reivindicación 23, la cual no menciona características inventivas adicionales. Por lo tanto, la Examinadora señala que las Reivindicaciones 22 y 23 cumplen el requisito de novedad, pero no el de nivel inventivo.

b. i) En primer lugar llamo nuevamente la atención de la Examinadora sobre la nueva Reivindicación 1 y las claras diferencias estructurales que se mostraron en el numeral 3 del presente memorial. En este sentido, con respecto a las enseñanzas de D1 y D2, los compuestos allí divulgados son estructuralmente diferentes a los de la presente invención, no solo en la definición más específica de R^{53} , sino también presentan diferencias en el sitio de unión de la piridina al grupo imidazolidin-2-ona, y la presencia del sustituyente R^{54} . De esta forma, D1 y D2 no proporcionan enseñanzas o sugerencias para desarrollar los compuestos específicos de la presente invención. De hecho, siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia hubiera estado motivada necesariamente a sintetizar compuestos estructuralmente diferentes a los aquí reclamados, tal como se explicó anteriormente.

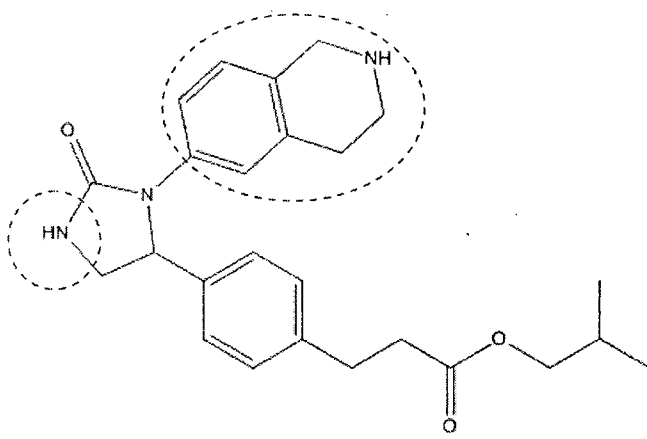
En cuanto a D3, y contrario a lo que afirma la Examinadora, la única diferencia entre los compuestos de la presente invención y dicho documento, no se encuentra simplemente en la definición más específica del radical R^{53} . En particular, D3 enseña derivados cíclicos de fórmula

I:  en donde Ra tiene la fórmula A-B, en donde A tiene la fórmula  la cual sugiere un gran número de posibilidades para los sustituyentes de dicho grupo A. Sin embargo, la Examinadora deja de lado el radical Rb, el cual es descrito con la fórmula E-F-D, para el cual también se establece un gran número de posibilidades. A manera de ejemplo y para mostrar las diferencias entre los compuestos de la presente invención y los de D3, basta con observar los compuestos de las Reivindicaciones 4 a 8 de D3, así:

Compuesto de la Reivindicación 4 de D3:



Compuesto Reivindicación 7 de D3

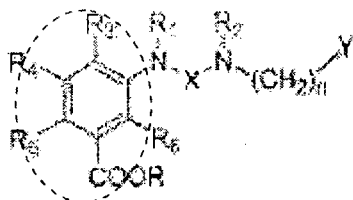


Tal y como se señala en los compuestos de las Reivindicaciones 4 y 7 de D3, ninguno de los sustituyentes del grupo imidazolin-2-ona corresponde a una **piridina** como se requiere en los compuestos de la presente invención y tampoco se menciona la presencia de un sustituyente como R⁵⁴. En este sentido, las diferencias entre los compuestos de la presente invención y los compuestos de D3 van más allá de la simple definición de R⁵³. De hecho, no existen sugerencias o enseñanzas en D3 que lleven a la persona medianamente versada en el arte a escoger los sustituyentes particulares para obtener los compuestos de la presente invención.

Con respecto a D4, dicho documento enseña compuestos de fórmula

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.



Sin embargo, para este caso, la Examinadora deja de lado que los compuestos de la presente invención deben incluir una piridina unida al grupo imidazolin-2-ona, tal y como se mencionó anteriormente, por lo que de ninguna manera se mantiene un núcleo común. Por el contrario, los compuestos de D4 enseñan un carboxifenilo unido a una amina, lo cual es completamente diferente de las características estructurales de los compuestos aquí reclamados. Adicionalmente, las enseñanzas de D4 incluyen un gran número de compuestos, y no se presenta sugerencia alguna que lleve a la persona medianamente versada en la materia a sintetizar los compuestos de la presente invención.

En conclusión, las diferencias estructurales de los compuestos de la presente invención frente al arte previo citado van más allá de la definición del radical R^{53} , y por lo tanto no existen enseñanzas en D1-D4 que lleven a una persona medianamente versada en la materia a realizar los cambios estructurales específicos para llegar a los compuestos de la presente invención.

ii) En segundo lugar, respecto a la actividad de los compuestos de la presente invención y la actividad de los compuestos del arte previo citado, me permito señalar que ninguno de los documentos citados por la Examinadora sugiere que dichos compuestos tengan actividad como inhibidores de la proteína 17a-hidrolasa/C17-20liasa (CYP17). Por el contrario, los compuestos de D1 actúan como antagonistas $\alpha 2$ -adrenoreceptore o antagonistas de receptores de dopamina.

Con respecto a D2, este documento divulga que las N-aril y N-heteroarilimidazolin-2-onas de tipo A se han convertido en objetivos importantes en la síntesis orgánica, ya que dichos derivados pueden actuar como antagonistas de adrenoceptores- $\alpha 2$, antagonistas de receptores de dopamina D2, antifúngicos y agentes antivirales. Este documento divulga una síntesis novedosa de imidazolin-2-ona que tienen restos 2- y 4-picolin-2-il, en las posiciones N^1 y N^2 . En este sentido, D2 se dirige a la síntesis de N-aril y N-heteroarilimidazolin-2-onas de tipo A, sin sugerir una actividad biológica de estos compuestos como inhibidores de CYP17, por el contrario hace referencia a funciones biológicas generales.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Por otro lado, D3 divulga que los derivados cíclicos de fórmula I inhiben la inflamación en la degradación de hueso, teniendo en particular efectos antitrombóticos y antiagregantes, tal y como se describe en la columna 30 de dicho documento. Finalmente, D4 divulga que los compuestos allí descritos promueven la supresión de las mutaciones y/o terminación de la traducción modular, tal y como se evidencia en el Ejemplo 17.

Teniendo en cuenta lo anterior, ninguno de los documentos citados por la Examinadora enseña o sugiere que los compuestos tengan actividad como inhibidores de la proteína CYP17 y que dichos compuestos sean útiles en el tratamiento del cáncer de próstata. En consecuencia, nada en D1-D4 proporcionaría alguna sugerencia o motivación para el experto en la materia para producir los compuestos específicos citados en la presente invención y mucho menos con la expectativa de obtener compuestos útiles en la inhibición CPY17 y en el tratamiento para el cáncer de próstata.

En este punto me permito llamar la atención de la Examinadora sobre la Tabla 1 del Capítulo Descriptivo, la cual muestra los resultados de los ensayos de citocromo P450, liasa 17-20 humano y de rata, donde se evidencia para más de 110 compuestos las valiosas propiedades farmacológicas, como la inhibición de la liasa CYP17 en un **rango nanomolar**, por lo tanto los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de la inflamación y de cáncer de próstata.

De esta manera, los valores obtenidos de IC₅₀ para los compuestos de la presente solicitud evidencian **efectos sorprendentes e inesperados**, ya que demuestran la inhibición de CYP17, lo cual no fue sugerido ni motivado por el arte previo. Los documentos D1-D4, además de que no sugieren las características estructurales de los compuestos aquí reclamados, tampoco enseñan compuestos que evidencien el tipo de actividad aquí divulgada y mucho menos este tipo de valores de IC₅₀. Es decir, el Despacho cita los documentos D1-D4 porque considera que tienen similitudes estructurales, lo que se desvirtuó anteriormente y por la actividad biológica que supuestamente es similar. Sin embargo, los anteriores resultados demuestran claramente que todos los compuestos aquí reclamados presentan una actividad biológica sorprendente e inesperada como inhibidores de CYP17, lo cual es una clara evidencia de que el arte previo no sugiere ni motiva los efectos sorprendentes inesperados de la materia reclamada y por tanto demuestra el nivel inventivo de los compuestos aquí reclamados.

En este punto vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos². Además, el Manual Andino de Patentes también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**³. Por tal razón, **nada** en el arte previo citado por el Despacho sugiere ni enseña los compuestos aquí reclamados, ni mucho menos sus propiedades inesperadas en relación con su actividad como inhibidores de la proteína CYP17 y tratamiento del cáncer de próstata.

iii) En lo referente a la nueva Reivindicación 16 (antigua Reivindicación 22), me permito señalar que la novedad y el nivel inventivo de la composición se encuentra en los compuestos particulares reclamados por la presente invención. Como se demostró en el análisis del nivel inventivo de los compuestos de la presente invención, nada en D1-D4 enseña o sugiere las modificaciones estructurales necesarias para obtener los compuestos de la presente invención y tampoco divulgan que los compuestos puedan tener actividad farmacológica como inhibidores de la proteína CYP17 y útiles en el tratamiento del cáncer de próstata.

En conclusión, la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas del arte previo citado, no habría encontrado motivación o sugerencia alguna que lo llevara a desarrollar un compuesto que comprenda las características estructurales aquí reclamadas, y mucho menos con una expectativa de éxito razonable de presentar los **efectos sorprendentes e inesperados** aquí evidenciados. Por lo tanto, la materia aquí reclamada reviste nivel inventivo.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

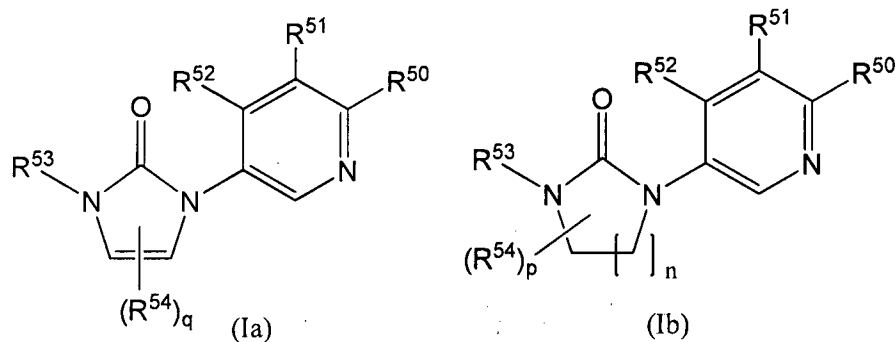
Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado

² Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

³ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib):



en donde:

n es 1, 2, o 3;

R⁵³ es:

- (i) un fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de flúor, cloro, metil, metoxi, trifluorometil, difluorometil o ciano;
 - (ii) un bifenilo;
 - (iii) un fenilo fusionado seleccionado a partir de naftalen-2-il, quinolin-6-il, 3,4-dihidro-2-oxo-quinolin-6-il, benzo[b]tiofen-5-il, benzo[d]isoxazol-5-il, 1H-indazol-6-il, 1H-indazol-5-il, benzotiazol-6-il, 1,2-dihidro-3-oxo-indazol-6-il, indan-5-il, 1H-benzotiazol-5-il, benzofuran-5-il, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il, 2,3-dihidro-benzofuran-5-il, o benzo [1,3]dioxol-5-il, en donde dicho fenilo fusionado está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de cloro, flúor, metil, etil, difluorometil, trifluorometil, ciclopropil, ciano, o amino;
 - (iv) un heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado a partir de isotiazol-4-il, tiofen-2-il, tiofen-3-il, o piridin-4-il, en donde dicho isotiazol-4-il, dicho tiofen-2-il, dicho tiofen-3-il, y dicha piridin-4-il están opcionalmente sustituidos con flúor, cloro, metil, trifluorometil, difluorometil o metoxi; o
 - (v) un heteroarilo fusionado seleccionado a partir de tieno[3,2-c]piridin-2-il, tieno[3,2c]piridin-3-il, tieno[3,2c]piridin-2-il, imidazo[1,2-a]piridin-7-il, o benzo[b]tiofen-2-il, en donde dicho heteroarilo fusionado está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de flúor, cloro, metil, difluorometil, trifluorometil, ciclopropil, o amino;
- R⁵⁴ es alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido por halógeno, o -CH₂OH;

77

p es 0, 1, 2, o 3;

q es 0, 1 o 2;

R^{50} , R^{51} y R^{52} son cada uno seleccionados independientemente a partir de H, halo, -OH, -CN, alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido por halógeno, alquilo(C_1-C_4) sustituido por hidroxilo, $-(CH_2)_r-O$ -alquilo(C_1-C_4), $-(CH_2)_r-CH(O$ -alquilo(C_1-C_4))₂, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo(C_1-C_4), N (alquilo(C_1-C_4))₂, $-NHC(O)$ -alquilo(C_1-C_4), $-C(O)NH_2$, $-C(O)-NH$ alquilo(C_1-C_4), $-C(O)-N$ (alquilo(C_1-C_4))₂, o $-C(O)-O$ -alquilo(C_1-C_4);

r es 0, 1 o 2;

con la condición de que cuando R^{50} , R^{51} , y R^{52} son H y R^{53} es fenilo, R^{53} no está insustituido o sustituido con halógeno o CF_3 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde el compuesto mencionado es un compuesto de la Fórmula (Ia); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la Reivindicación 2, en donde q es 0; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde el compuesto mencionado es un compuesto de la Fórmula (Ib); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de la Reivindicación 4, en donde R^{54} es $-CH_3$ o CF_3 ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la Reivindicación 4 o 5, en donde n es 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de la Reivindicación 1, 2, 3, 4, 5 o 6, en donde R^{50} es H o metilo; R^{51} es H, halógeno, metilo, trifluorometilo, metoxilo, o $-C(O)OCH_3$; y R^{52} es halógeno, -CN, metilo, etilo, metoxilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, difluorometilo, trifluorometilo, dimetoximetilo, $-NH_2$, o $-NHC(O)CH_3$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de la Reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, en donde R^{53} es fenilo, 4-cloro-3-fluoro-fenilo, m-tolilo, 3-metoxifenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 3-difluoro-

metil-4-fluoro-fenilo, 3-ciano-4-fluorofenilo, 3-cianofenilo, 3-cloro-4-cianofenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 4-trifluoro-metilfenilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de la Reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, en donde R^{53} es naftalen-2-ilo, benzo-[b]-tiofen-5-ilo, 3-metil-benzo-[d]-isoxazol-5-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 3-amino-1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 3-amino-1H-indazol-6-ilo, 3-metil-1H-indazol-6-ilo, 3-trifluorometil-1H-indazol-6-ilo, benzotiazol-6-ilo, 1,2-dihidro-3-oxo-indazol-6-ilo, indan-5-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 3-metil-benzofuran-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, o 2,2-difluoro-benzo-[1,3]-dioxol-5-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de la Reivindicación 9, en donde R^{53} es benzotiazol-6-ilo, 3-metil-benzofuran-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 3-metil-1H-indazol-6-ilo, o 3-trifluorometil-1H-indazol-6-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de la Reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, en donde R^{53} es 5-metil-tiofen-2-ilo, 5-cloro-tiofen-2-ilo, 5-trifluorometil-tiofen-2-ilo, 5-difluorometil-tiofen-3-ilo, 5-metil-tiofen-3-ilo, 2-metil-piridin-4-ilo, 2-trifluorometil-piridin-4-ilo, 2-cloro-piridin-4-ilo, o 2-metoxi-piridin-4-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de la Reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, en donde R^{53} es 4-cloro-tieno-[3,2-c]-piridin-2-ilo, 4-cloro-tieno-[3,2-c]-piridin-3-ilo, tieno-[3,2-c]-piridin-2-ilo, 3-cloro-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-ilo, benzo-[b]-tiofen-2-ilo, o 4-metiltieno-[3,2-c]-piridin-2-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto de la Reivindicación 1, seleccionado a partir del grupo que consiste en:

1-benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(4-cloro-tieno-[3,2-c]-piridin-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(3-difluoro-metil-4-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona;

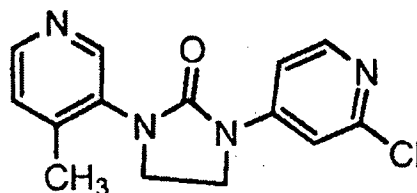
- 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(5-metil-tiofen-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona;
 1-(3-metil-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-benzotiazol-6-il-4-metil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-benzo-[b]-tiofen-5-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona; y
 1-benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
14. Un compuesto de la Reivindicación 1 seleccionado a partir del grupo que consiste en:
- 1-naftalen-2-il-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona;
 1-benzo-[b]-tiofen-5-il-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(5-metil-tiofen-2-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-benzo-[b]-tiofen-5-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(1H-indazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(3-metil-benzo-furan-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(5-cloro-tiofen-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(3,4-difluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(2,3-dihidro-benzo-furan-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-m-tolil-imidazolidin-2-ona;
 1-(3-metoxi-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(2,2-difluoro-benzo-[1,3]-dioxol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-fenil-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(3-trifluoro-metil-fenil)-imidazolidin-2-ona;
 1-(2-metoxi-piridin-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(5-difluoro-metil-tiofen-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(3-cloro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(3-difluoro-metil-4-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(5-metil-tiofen-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-cloro-tieno-[3,2-c]-piridin-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

20

- 1-(4-cloro-tieno-[3,2-c]-piridin-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(2-metil-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(3-metil-benzo-[d]-isoxazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(3-metil-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 2-fluoro-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo;
- 3-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo;
- 2-cloro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo;
- 1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-tieno-[3,2-c]-piridin-2-il-imidazolidin-2-ona;
- 1-(1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(3-amino-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-benzotiazol-6-il-3-(4-metoxi-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-benzotiazol-6-il-3-(4-difluoro-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-benzotiazol-6-il-3-(4-hidroximetil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-benzotiazol-6-il-3-(4-trifluoro-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-Indan-5-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(1H-benzotriazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(3-cloro-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(2-trifluoro-metil-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-benzotiazol-6-il-3-(4-dimetoximetil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-benzotiazol-6-il-3-(5-cloro-4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(5-(trifluoro-metil)-tiofen-2-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(4-metiltieno-[3,2-c]-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(benzo-[d]-tiazol-6-il)-3-(4-(1-hidroxietil)-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(benzo-[d]-tiazol-6-il)-3-(4-etil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(3-(trifluoro-metil)-1H-indazol-6-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-benzotiazol-6-il-4-metil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-benzotiazol-6-il-4-etil-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona;
- 1-benzotiazol-6-il-4-etil-3-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazol-2-ona;
- 1-benzotiazol-6-il-3-piridin-3-il-4-trifluoro-metil-imidazolidin-2-ona;
- 1-benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-benzo-imidazol-2-ona;
- 1-benzotiazol-6-il-4-metil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 3-benzotiazol-6-il-1-piridin-3-il-4-trifluoro-metil-imidazolidin-2-ona;
- 1-benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-4-trifluoro-metil-imidazolidin-2-ona;
- 1-benzotiazol-6-il-4,5-dimetil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-benzotiazol-6-il-3-(6-fluoro-4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

- 3-(3-benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida;
1-benzotiazol-6-il-3-(4-metil-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
1-isotiazol-4-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(5-trifluoro-metil-tiofen-2-il)-imidazolidin-2-ona;
1-benzotiazol-6-il-3-[4-(1-hidroxil-1-metil-etil)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona;
1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(4-metil-tieno-[3,2-c]-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona;
1-benzotiazol-6-il-3-[4-(1-hidroxil-etil)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona;
1-benzotiazol-6-il-3-(4-etil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(3-trifluoro-metil-1H-indazol-6-il)-imidazolidin-2-ona;
1-(3-ciclopropil-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
3-benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
1-benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona;
1-benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
3-benzotiazol-6-il-4-metil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
1-benzotiazol-6-il-4-metil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
1-benzotiazol-6-il-4,5-dimetil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
1-benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona; y
3-benzotiazol-6-il-4-metil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15. Un compuesto de la Reivindicación 1, el cual es 1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona, que tiene la siguiente estructura:



- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
17. La composición farmacéutica de la Reivindicación 16 que comprende además cuando menos un agente farmacéutico adicional, en donde al menos un agente farmacéutico adicional es un agente contra el cáncer, un agente de quimioterapia, o un compuesto anti-proliferativo.
