

144

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jlcco@lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-016425- -00003-0000

Fecha: 2009-03-31 16:41:55 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 20

Re: **P1.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional**
PCT para "2,5-DIOXOIMIDAZOLIDIN-4-ILACETAMIDAS Y ANÁLOGOS
COMO INHIBIDORES DE METALOPROTEINASA MMP12".-Clase C07D
233/78.-Expediente número 05-016.425.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 23 de Enero de 2009.

2. Con el fin de de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **3542**, bajo los acápites de: Claridad del capítulo descriptivo, Claridad y concisión de capítulo reivindicatorio, Excepciones a la patentabilidad, Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso y Nivel inventivo, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y modificaciones sobre el capítulo reivindicatorio de la solicitud, por medio de lo cual no sólo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente solicitud.

3. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD**

3.1. **Capítulo Descriptivo**

En primer lugar, el señor Examinador objeta la claridad del capítulo descriptivo con base en la siguiente afirmación:

"No se encuentran sustentadas en los ejemplos de la descripción todas las sustituciones de los compuestos de fórmula (I), por ejemplo cuando X es α -CH₂, L representa -CH₂C(O) o C₃-C₆ cicloalquilo entre otros y Z¹ y Z² son azufre."

A este respecto, atentamente me permito llamar la atención del señor Examinador para que considere que los ejemplos presentados en el capítulo descriptivo de solicitud tienen como único objetivo ilustrar la manera de llevar a cabo las enseñanzas de la presente invención, y por lo tanto, no deben ser considerados como herramienta para precisar el alcance de la misma.

Adicionalmente, considero importante resaltar que el capítulo descriptivo de la presente solicitud describe de manera completa los esquemas de síntesis para la preparación de los compuestos revelados en la presente solicitud, tal y como se encuentra consignado entre las páginas 37 y 41 del mismo.

A este respecto, me permito señalar que dichos esquemas brindan a la persona con conocimiento en la materia, las todas las herramientas (disponibilidad de los reactivos de partida, condiciones experimentales, estrategias de síntesis de intermediarios, así como las debidas referencias bibliográficas cuando fuere necesario, entre otros), para que dicha persona, en uso de sus conocimientos básicos de química orgánica, esté en condiciones de llevar a cabo la síntesis de cada uno de los compuestos que contempla la presente invención.

Por lo tanto, me permito señalar que la descripción de la presente solicitud si cumple con lo preceptuado en el Artículo 28 de la Decisión Andina 486 de 2000, esto es, **cumple con su función de divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona con conocimiento medio en la materia pueda ejecutarla.**

En consideración de lo anteriormente expuesto, queda completamente superada la objeción del señor Examinador en este sentido.

3.2. Capítulo Reivindicatorio

De otro lado, el señor Examinador objeta la claridad del capítulo reivindicatorio argumentando que:

"La estructura de fórmula (I) se encuentra de forma general y amplia, dando la posibilidad a una multiplicidad de compuestos, los cuales no se encuentran sustentados en la descripción."

En conexión con la anterior objeción, el señor Examinador considera que:

"La característica esencial de los derivados de la molécula que corresponde a la estructura de fórmula (I) se encuentra de forma general y amplia en sus radicales R^1 , R^2 ,

R^3 , L y G^2 ; pues al realizar los reemplazos se obtienen compuestos con características químicas diferentes, como en los siguientes ejemplos: Ejemplo A y Ejemplo B" (Estructuras de los ejemplos A y B no mostradas).

Por otro lado, objeta la claridad del proceso de preparación de la composición farmacéutica de la reivindicación 14 al ser considerado *general y amplio*.

En relación a las anteriores objeciones, me permito manifestar que es deseo del solicitante realizar modificaciones sobre el capítulo reivindicatorio de forma tal que este sea aún más claro al reclamar los compuestos derivados de 2,5-dioxoimidazolidin-4-ilacetamidas de la presente invención, y para que a su vez, dicho capítulo reivindicatorio no haga referencia a métodos terapéuticos o usos.

Antes de presentar dichas modificaciones, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio quedará constituido ahora por **7 reivindicaciones** que tienen como base las reivindicaciones originalmente presentadas, las cuales han sido modificadas para contribuir a su claridad, y el capítulo descriptivo de la solicitud en diferentes pasajes, los cuales serán debidamente referenciados.

En conexión con lo anterior, me permito manifestar que dichas modificaciones no se constituyen de forma alguna en una ampliación al alcance de la solicitud, toda vez que tienen pleno sustento en la solicitud originalmente presentada, tal y como se señala a continuación:

- Reivindicación 1. **Esta reivindicación ha sido modificada mediante la limitación de los elementos y fragmentos moleculares representados por los radicales de X, Y, Z¹, Z², R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, L y G².**

Las modificaciones a la reivindicación 1 mencionadas, pueden resumirse como sigue:

- El radical X ya no representa $-CH_2-$,
- El radical Y ya no representa N-metil,
- Los radicales Z¹ y Z² únicamente representan un átomo de oxígeno,
- El radical R¹ ha sido drásticamente limitado en su alcance,
- Los radicales R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ considerados de forma independiente, se modificaron en su representación de "alquilo C₁-C₆" por "alquilo C₁-C₄",
- Los radicales R¹ y R² juntos con el átomo al cual están unidos han sido limitados para representar un grupo seleccionado de anillos heterociclos, que se encuentran dentro del alcance de los anillos representados por estos radicales en la reivindicación 1 originalmente presentada, tal y como se

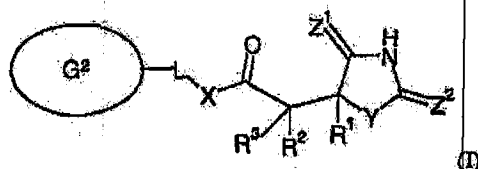
encuentran explícitamente revelados en la página 13, del capítulo descriptivo de la solicitud.

♦El radical L ha sido drásticamente limitado en su alcance, dado que ahora representa un grupo seleccionado de sustituyentes que se encuentran dentro del alcance de los representados por este radical en la reivindicación 1 originalmente presentada, tal y como se encuentran explícitamente revelados entre las páginas 14 y 15 del capítulo descriptivo de la solicitud.

♦El radical G^2 ha sido drásticamente limitado en su alcance, dado que ahora representa un grupo seleccionado de fragmentos moleculares que se encuentran dentro del alcance de los representados por este radical en la reivindicación 1 originalmente presentada, tal y como se encuentran explícitamente revelados entre las páginas 17 y 18 del capítulo descriptivo de la solicitud.

Como resultado de las modificaciones descritas la nueva reivindicación 1 se lee ahora como sigue:

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo



donde

X representa un átomo de oxígeno o un grupo NR^4 ;

Y representa NH ;

Z^1 y Z^2 cada uno representa un átomo de oxígeno;

R^1 representa o un hidrógeno o un grupo seleccionado de C_1 - C_4 alquil siendo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxil, C_1 - C_6 alcoxi,;

R^2 representa hidrógeno o C_1 - C_4 alquil, y

R^3 representa hidrógeno o C_1 - C_4 alquil;

o

R^1 y R^2 juntos con los átomos de carbono a los cuales están enlazados forman un anillo saturado de 5- a 6- miembros opcionalmente comprendiendo un heteroátomo en el anillo seleccionado de ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidrotiofenilo, y R^3 es como se describió anteriormente;

o

R² y R³ juntos con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un anillo saturado de 5- a 6- miembros opcionalmente comprendiendo un heteroátomo en el anillo seleccionado de ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidrotiofenilo, y R¹ es como se describió anteriormente;

R⁴ representa hidrógeno o C₁-C₄ alquil;

R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ cada uno independientemente representa hidrógeno o C₁-C₄ alquil;

L representa -CH₂C(O)- ó -C(O)CH₂-, ó -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -C≡C-, -CH₂-C≡C-, -C≡C-CH₂-, -O-(CH₂)₃-NH-, -NH-(CH₂)₃-O-, -CH(CH₃)-, -(CH₂)₂-C(O)-, -C(O)-(CH₂)₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH₂-, -(CH₂)₂-O-CH₂- ó -CH₂-O-(CH₂)₂, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil o ciclohexil, metilciclopropil siendo opcionalmente sustituidos por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxil, cloro, flúoro, bromo o yodo, metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil o t-butil, trifluorometil o pentafluoroetil, metoxi o etoxi y trifluorometoxi, -CH(CH₃)-CH(OH)-, -CH(OH)-CH(CH₃)-, -CH₂CH(OH)-, -CH(OH)CH₂-, -CH₂CH(OCH₃)- ó -CH(OCH₃)CH₂-, o;

L representa una cadena C₃-C₄ alcanetrilo, de la cual sus terminaciones están enlazadas a un anillo adyacente de átomos de carbono en el sistema de anillos de 5- a 10- miembros de G² para formar un anillo;

G² representa un sistema saturado o no saturado de anillos de 5- a 10- miembros seleccionado de fenil, ciclopentil, ciclohexil, biciclo[2.2.1]heptil, ciclopentenil, ciclohexenil, pirrolidinil, piperidinil, piperacinil, morfolinil, tiomorfolinil, diazabíciclo[2.2.1]hept-2-il, naftil, benzofuranil, benzotienil, benzodioxolil, quinolinil, 2,3-dihidrobenzofuranil, tetrahidropiranil, pirazolil, piracinil, tiazolidinil, indanil, tienil, isoxazolil, piridazinil, tiadiazolil, pirrolil, furanil, tiazolil, indolil, imidazolil, pirimidinil, bencimidazolil, triazolil, tetrazolil y piridinil.

- Reivindicaciones 2 y 3. **El contenido de estas reivindicaciones no ha sido modificado**, así mismo su numeración en el nuevo capítulo reivindicatorio se mantiene respecto al capítulo reivindicatorio originalmente presentado.
- Reivindicaciones 4 a la 10 y 14 a la 19. **Estas reivindicaciones, tal y como originalmente presentadas, han sido eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio.**
- Nueva reivindicación 4. **Esta reivindicación corresponde a una realización preferida de la invención**, tal y como se presenta entre las páginas 23 y 24 del capítulo descriptivo de la solicitud.

- Reivindicación 11 (Nueva reivindicación 5). **El contenido de esta reivindicación no ha sido modificado**, en consecuencia, únicamente ha sido reenumerada de acuerdo con el nuevo capítulo reivindicatorio.
- Reivindicación 12 (Nueva reivindicación 6). **Esta reivindicación ha sido modificada mediante la limitación de los procesos de síntesis reclamados**. En esta reivindicación se eliminaron los literales (b) y (c) de conformidad con el hecho que el radical X de la fórmula (I) de la nueva reivindicación 1 ya no representa $-\text{CH}_2-$.
- Reivindicación 13 (Nueva reivindicación 7). **El contenido de esta reivindicación no ha sido modificado**. En consecuencia únicamente su dependencia y numeración ha sido ajustada de conformidad con el nuevo capítulo reivindicatorio.

Ahora bien, en relación a la objeción de falta de sustento de los compuestos representados por la fórmula (I) de la reivindicación 1, **me permito reiterar que el capítulo descriptivo de la presente solicitud describe de manera completa los esquemas de síntesis para la preparación de los compuestos revelados en la presente solicitud (páginas 37 a la 41 del capítulo descriptivo), los cuales permitirían a la persona con conocimiento medio en la materia llevar a cabo la síntesis de los compuestos representados por la fórmula (I).**

Adicionalmente, me permito señalar que el solicitante ha incluido en el capítulo descriptivo las metodologías de preparación detallada que permiten la síntesis de ciento veintinueve (129) compuestos derivados de 2,5-dioxoimidazolidin-4-ilacetamidas (páginas 42 a 74). Con lo anterior, el único objetivo del solicitante es el de ilustrar de forma aún más clara y precisa las metodologías experimentales de los esquemas de síntesis mencionados, los cuales, serían utilizados por la persona con conocimiento medio en la materia para obtener los compuestos revelados en la presente invención, esto es, los compuestos representados por la fórmula (I).

En consideración de los anteriores hechos, es claro que los compuestos reclamados en la reivindicación 1, sí encuentran pleno sustento en el capítulo descriptivo de la presente solicitud, contrario a lo señalado por el señor Examinador en su concepto técnico.

A pesar de lo anteriormente expuesto, atentamente me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho que **el solicitante ha limitado drásticamente el alcance de los compuestos reclamados en la reivindicación 1, mediante la restricción de los elementos y fragmentos moleculares representados por los**

radicales X, Y, Z¹, Z², R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, L y G² en la fórmula (I), tal y como ha sido descrito en la presente sección de este memorial.

En consideración de los argumentos expuestos que demuestran a cabalidad que los compuestos reclamados en la presente solicitud tienen sustento en el capítulo descriptivo de la misma, sumado a las drásticas limitaciones al alcance de la fórmula (I) de la reivindicación 1, queda completamente superada la objeción del señor Examinador en este sentido.

Finalmente, en relación con las modificaciones al capítulo reivindicatorio presentadas, considero pertinente resaltar que **estas no amplían de manera alguna el alcance de la invención**, toda vez que se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente solicitud, y corresponden bien sea a restricciones de la materia a ser reivindicada, o bien a la eliminación de algunas de las reivindicaciones originalmente presentadas.

4. EXCEPCIONES A LA PATENTABILIDAD

De otra parte, el señor Examinador ha manifestado que las reivindicaciones 18 y 19 incurren en excepciones a la patentabilidad con el siguiente argumento:

i) La reivindicaciones 18 a 19 se refieren a métodos de tratamiento, los cuales no son patentables de acuerdo con mencionados en la normativa vigente. (artículo 20 D486 literal a)-d)).

En relación a la anterior objeción, me permito resaltar el hecho que **las reivindicaciones 18 y 19 como había sido originalmente presentadas han sido eliminadas en el nuevo capítulo reivindicatorio**, por lo tanto la materia objetada en dichas reivindicaciones no se encuentra presente en el nuevo capítulo reivindicatorio, superando de esta forma la objeción formulada por el señor Examinador al respecto.

5. USOS O SEGUNDOS USOS.

Adicionalmente, el señor Examinador ha manifestado que las reivindicaciones 16 a 17 incurren en restricciones relativas a usos o segundos usos con el siguiente argumento:

i) La reivindicaciones 16 a 17, se refieren al uso de un compuesto, la cual no es patentable de acuerdo a los artículos mencionados de la normativa vigente. (artículos 14 y 21 D496).

Sobre este particular, me permito señalar el hecho que **las reivindicaciones 16 a 17 como presentadas originalmente han sido eliminadas en el nuevo capítulo reivindicatorio**, por lo tanto la materia objetada en dichas reivindicaciones no se encuentra presente en el nuevo capítulo reivindicatorio, superando de este modo la objeción presentada por el señor Examinador.

6. **NIVEL INVENTIVO**

Como resultado del análisis de patentabilidad realizado a la presente solicitud, el señor Examinador fundamenta en su Concepto Técnico la falta de nivel inventivo de las reivindicaciones de la 1 a la 15 del capítulo reivindicatorio, con base en el documento **EP 1191024 (D1)**.

En relación a la altura inventiva de los compuestos representados por la fórmula (I) de la reivindicación 1 de la presente solicitud, y luego de realizar un análisis comparativo entre las características como inhibidores de metaloproteinasa MMP12 de dichos compuestos, frente a características similares de los compuestos revelados en el documento D1, el señor Examinador señala la falta de nivel inventivo de los compuestos de la presente invención, entre otras, mediante la siguiente afirmación:

"La estructura química de los compuestos 2,5-dioxoimidazolin-4-il acetamidas ya se encontraba previamente divulgada en el estado de la técnica, los compuestos de la solicitud se consideran como alternos a los previamente divulgados pues es evidente para el experto en la materia realizar los cambios en los sustituyentes en la estructura ya conocida, utilizando anillos análogos tales como fenilo."

Seguidamente en su argumentación, el señor Examinador afirma que:

"No se evidencia el efecto técnico superior e inesperado de los compuestos con la estructura de fórmula (I)".

Finalmente, en su análisis de patentabilidad de las reivindicaciones de producto de la solicitud bajo estudio el señor Examinador establece que:

*"El Problema Técnico Objetivo fundamental el cual es **"obtener compuestos 2,5-dioxoimidazolidin-4-ilacetamidas y sus análogos como inhibidores de metaloproteinasa MMP12"**, queda plenamente resuelto con las estructuras químicas de la anterioridad encontrada, pues es evidente para el experto en la materia que con el documento **D1**, obtener los compuestos de la solicitud presentada; como compuestos alternos, por lo tanto carece de nivel inventivo."*

En consideración de la anterior afirmación, y antes de presentar los argumentos técnicos que permiten superar de manera incontrovertible las anteriores objeciones, me permito señalar al señor Examinador que el problema técnico que busca solucionar la presente solicitud es: ***"Proveer una clase de compuestos que sean inhibidores potentes y selectivos de MMP12"***, tal y como puede extraerse de la atenta lectura del capítulo descriptivo de la presente solicitud, ó de forma directa de la lectura del último párrafo de la página 4 de dicho capítulo.

La anterior definición del problema técnico a resolver es mucho más precisa que la establecida por parte del señor Examinador en su análisis de patentabilidad, y por lo tanto, brinda las herramientas adecuadas para un análisis de patentabilidad acertado.

A este respecto, considero importante resaltar que el problema técnico que busca resolver la presente solicitud va más allá de simplemente *"obtener compuestos 2,5-dioxoimidazolin-4-il acetamidas y sus análogos como inhibidores de metaloproteinasa MMP12"*, así como ha sido establecido por el señor Examinador. Adicionalmente cabe resaltar que, los compuestos reivindicados en la presente solicitud han sido desarrollados buscando **selectividad y potencia** como principales características de la mencionada capacidad inhibitoria de metaloproteinasa MMP12.

De otra parte, en relación al documento del arte previo citado D1, me permito señalar que los inhibidores de metaloproteinasas allí revelados son una **familia de compuestos que comparten la característica estructural común de poseer un anillo heterocíclico de 1,3,4-tiadiazina sustituido en posiciones 2 y 5 con una pluralidad de fragmentos moleculares**, tal y como es claro para la persona con conocimiento medio en la materia que observa la fórmula (I) de dicho documento.

En este sentido, me permito dirigir la atención del señor Examinador para que tenga en cuenta que sería completamente claro para la persona medianamente versada en la materia que el documento D1 revela como su principal enseñanza la existencia de una relación íntima entre la actividad inhibitoria de metaloproteinasas y la presencia de anillos heterocíclicos tipo 1,3,4-tiadiazina sustituidos en posiciones 2 y 5, tal y como dicha persona concluiría de la lectura somera de dicho documento, o como lo encontraría consignado de forma explícita en diferentes apartes del mismo, como por ejemplo en la página 3 línea 35.

En virtud de las anteriores consideraciones, me permito señalar que es indiscutible que para la persona medianamente versada en la materia que tomara como fundamento las enseñanzas del documento D1 para dar solución al problema técnico de *"obtener compuestos 2,5-dioxoimidazolin-4-il acetamidas y sus análogos como inhibidores de metaloproteinasa MMP12"*, tal y como afirma el señor Examinador en su análisis de patentabilidad, no existiría motivación alguna para sustituir el anillo heterocíclico tipo

1,3,4-tiadiazina de los compuestos allí revelados, toda vez que, de dicho documento se desprende que es justamente a la presencia de dicho anillo heterocíclico a la que se encuentra asociada la actividad biológica que presentan los compuestos de D1, y que así mismo los reúne en un único concepto común inventivo, tal y como lo revela dicho documento de forma clara y por de más explícita.

Sumando a la anterior conclusión de en relación a las enseñanzas de D1, considero importante señalar que **la persona medianamente versada en la materia no encontraría en dichas enseñanzas herramientas, ni motivación alguna para resolver el problema técnico de "Proveer una clase de compuestos que sean inhibidores potentes y selectivos de MMP12", tal y como se ha sido resuelto por los compuestos revelados en la presente invención.**

La anterior afirmación es indiscutible en virtud de los argumentos ya presentados, sumado al hecho de que, **dentro de las enseñanzas de D1, no se encuentra sugerencia alguna que permita prever características superiores de potencia ó selectividad en la inhibición de metaloproteinasa MMP12 de los compuestos de los ejemplos ilustrativos 23 a 25 de D1: N-[5-(4-Clorofenil)-6H-1,3,4-tiadiazina-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida, N-[5-(4-Bromofenil)-6H-1,3,4-tiadiazina-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida y N-[5-(4-Ciclohexilfenil)-6H-1,3,4-tiadiazina-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida, respectivamente; los cuales son los únicos compuestos derivados 2,5-dioxoimidazolidin-4-ilacetamida explícitamente revelados en D1 dentro de una variedad de compuestos ilustrados mediante 31 ejemplos.**

Para establecer la anterior conclusión, la persona medianamente versada en la materia requeriría de una breve inspección de los resultados de inhibición de metaloproteinasa de los compuestos de los ejemplos ilustrativos 23 a 25 de D1, los cuales se presentan en la tabla de la página 12 de dicho documento.

Adicionalmente a los argumentos técnicos presentados, los cuales en si mismos son suficientes para reconocer el carácter inventivo de los compuestos de la presente solicitud frente al análisis de patentabilidad del señor Examinador en relación a la existencia del documento D1, me permito presentar en este memorial datos experimentales que demuestran de manera incontrovertible el carácter sorprende e inesperado de la capacidad inhibitoria de MMP12 de los compuestos derivados de 2,5-dioxoimidazolin-4-il acetamidas de la presente solicitud.

La tabla que se presenta a continuación permite establecer incontrovertiblemente las mencionadas características de potencia y selectividad de una selección representativa de compuestos derivados de 2,5-dioxoimidazolin-4-il acetamidas reclamados a través de la presente solicitud de patente.

COMPUESTO DEL EJEMPLO DE LA DESCRIPCIÓN Nº	INHIBICIÓN DE METALOPROTEINASAS HUMANAS IC ₅₀ (µM)				
	MMP12	MMP1	MMP8	MMP14	MMP19
1	0.022	10	10	10	10
2	0.007	10	5.1	10	10
5	0.032	10	4.55	10	10
14	0.006	10	3.8	10	10
21	0.008	10	10	4.55	10
22	0.015	10	10	6.5	10
23	0.006	10	10	10	10
24	0.004	10	10	10	10
26	0.017	10	10	10	10
27	0.005	10	10	10	10

De los datos de la tabla anterior es completamente claro que los compuestos de la presente solicitud resuelven debidamente el problema técnico de "Proveer una clase de compuestos que sean inhibidores potentes y selectivos de MMP12".

De los anteriores datos de inhibición de metaloproteinasa presentados, es evidente que la inhibición de MMP12 (columna 2 de la tabla anterior) respecto a las metaloproteinasas MMP1, MMP8, MMP14 y MMP19 por parte de los compuestos de la invención es selectiva, lo cual se establece al considerar el hecho que se encuentran valores de IC₅₀ siempre menores para la inhibición de MMP12, respecto a las demás metaloproteinasas para un mismo compuesto de los allí referenciados.

Asimismo, a partir de los valores de inhibición de metaloproteinasa presentados, se hace evidente que los compuestos de la presente solicitud son potentes en su capacidad de inhibir selectivamente metaloproteinasa MMP12, dado que los valores de inhibición IC₅₀ de MMP12 se encuentran en el rango nano-molar (10⁻⁸ M), el cual es, en la mayoría de los casos, al menos tres ordenes de magnitud inferior a la capacidad observada de los compuestos de la invención de inhibir otras metaloproteinasas evaluadas.

En conexión con los argumentos técnicos anteriormente presentados, me permito dirigir la atención del señor Examinador a la capacidad inhibidora de metaloproteinasa de los compuestos revelados en el documento D1, especialmente en relación a los valores de inhibición de metaloproteinasa de los compuestos 23 a 25, los cuales se encuentran en la tabla de la página 12 de

dicho documento. Dichos valores demuestran que la capacidad de inhibición de metaloproteínasa MMP12 (valores entre 0.297 1.42 μ M) de los compuestos derivados de 2,5-dioxoimidazolin-4-il acetamidas revelados en D1, es mucho menor a la obtenida respecto a los compuestos de la presente invención, tal y como se observa al comparar dichos valores con los presentados anteriormente para algunos compuestos representativos de la presente invención.

Asimismo, de los valores de capacidad inhibidora de metaloproteínasa de los compuestos revelados en el documento D1, se observa una selectividad modesta por metaloproteínasa MMP12, respecto a las demás metaloproteínasa evaluadas; tal y como se extrae de la evaluación de los datos de la tabla de la página 12 de dicho documento.

En consecuencia, queda completamente demostrado que **la mencionada selectividad y potencia de los compuestos de la presente invención, es una ventaja técnica superior de dichos compuestos** frente a compuestos revelados del arte previo con actividad inhibidora de metaloproteínas.

De otro lado, en relación a las objeciones de nivel inventivo del proceso de síntesis de los compuestos de la presente invención, el cual se reclama en la reivindicación 12 del capítulo reivindicatorio como originalmente presentado, considero importante señalar que la nueva reivindicación 6 reclama un proceso de síntesis para los compuestos de la nueva reivindicación 1. En relación con dichos compuestos, me permito reiterar que son nuevos e inventivos, tal y como ha sido demostrado de manera contundentemente en la presente sección de este memorial y por tal los procesos de síntesis de los mismos son a su vez nuevos e inventivos.

Dicho esto, me permito citar lo que el Manual Andino para el examen de patentes considera respecto al nivel inventivo de procesos para la obtención de compuestos con características de novedad y nivel inventivo:

*"Si una reivindicación independiente es nueva e inventiva, también lo son sus reivindicaciones dependientes. De la misma manera, si un producto es nuevo e inventivo también lo serán las reivindicaciones de proceso que necesariamente llevan a ese producto y a las reivindicaciones del producto".** (Resaltado fuera de texto)

Por lo tanto, la afirmación del Señor Examinador con respecto a que en el proceso reclamado en la reivindicación 12 originalmente presentada (nueva reivindicación 6), *"No se evidencia el efecto técnico superior e inesperado de proceso de preparación de los*

* COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Junio de 2004, Lima, Perú, página 7, ver página 80.

compuestos con estructura de fórmula (I)" no tiene lugar en la evaluación del nivel inventivo del proceso reclamado en la reivindicación 6 del nuevo capítulo reivindicatorio de la presente solicitud.

En conclusión, se ha demostrado en forma contundente la altura inventiva de los compuestos derivados de 2,5-dioxoimidazolin-4-il acetamidas de la presente solicitud, así como del proceso de síntesis para la preparación de los mismos.

Por lo tanto, es completamente claro que la materia reclamada en la presente invención cumple con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión Andina 486, es decir, cumple con el requisito de Nivel Inventivo exigido.

7. CONCLUSIÓN

En el presente memorial se presentaron argumentos categóricos para demostrar que el capítulo descriptivo de la presente solicitud cumple con lo preceptuado en el Artículo 28 de la Decisión Andina 486 de 2000.

Asimismo, teniendo en cuenta los argumentos presentados y las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, se ha demostrado que la presente invención es ahora clara y concisa al reclamar los mencionados compuestos derivados de 2,5-dioxoimidazolin-4-il acetamidas como inhibidores potentes y selectivos de metaloproteinasa MMP12.

De otro lado, se presentaron argumentos técnicos contundentes que demuestran la altura inventiva de los compuestos derivados de 2,5-dioxoimidazolin-4-il acetamidas de la presente solicitud sobre las enseñanzas del documento del arte previo citado.

En conexión con lo anterior, se ha demostrado que el proceso de preparación de los compuestos de la reivindicación 1 de la presente invención, es inventivo frente a las enseñanzas del documento del arte previo citado.

De conformidad con lo anterior, se ha demostrado que la presente invención es merecedora del privilegio de patente solicitado.

8. Anexo al presente memorial me permito presentar Copia del nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 7 reivindicaciones, que reemplaza al capítulo originalmente presentado y en el cual se han realizado las modificaciones anteriormente mencionadas.

LLOREDA & CIA. S. A.

En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones realizadas y las argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

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

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: *Alicia Lloreda Ricaurte*
Identificada (o) con: *37.690.713* y tarjeta profesional de abogado No. *53.215* del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en esta escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

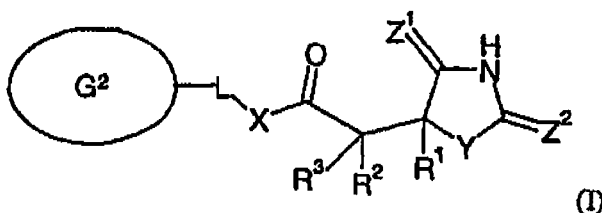
Bogotá D.C., *27 MAR 2009*

Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLOREDA RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo



donde

X representa un átomo de oxígeno o un grupo NR^4 ;

Y representa NH ;

Z^1 y Z^2 cada uno representa un átomo de oxígeno;

R^1 representa o un hidrógeno o un grupo seleccionado de $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquil siendo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi,;

R^2 representa hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquil, y

R^3 representa hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquil;

o

R^1 y R^2 juntos con los átomos de carbono a los cuales están enlazados forman un anillo saturado de 5- a 6- miembros opcionalmente comprendiendo un heteroátomo en el anillo seleccionado de ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidrofurano o tetrahidrotiofenilo, y R^3 es como se describió anteriormente;

o

R^2 y R^3 juntos con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un anillo saturado de 5- a 6- miembros opcionalmente comprendiendo un heteroátomo en el anillo seleccionado de ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidrotiofenilo, y R^1 es como se describió anteriormente;

R^4 representa hidrógeno o C_1 - C_4 alquil;

R^5 , R^6 , R^7 y R^8 cada uno independientemente representa hidrógeno o C_1 - C_4 alquil;

L representa $-CH_2C(O)-$ ó $-C(O)CH_2-$, ó $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2$, $-O-(CH_2)_3-NH-$, $-NH-(CH_2)_3-O-$, $-CH(CH_3)-$, $-(CH_2)_2-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-(CH_2)_2-O-CH_2-$ ó $-CH_2-O-(CH_2)_2$, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil o ciclohexil, metilciclopropil siendo opcionalmente sustituidos por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxil, cloro, flúoro, bromo o yodo, metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil o t-butil, trifluorometil o pentafluoroetil, metoxi o etoxi y trifluorometoxi, $-CH(CH_3)-CH(OH)-$, $-CH(OH)-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH(OH)-$, $-CH(OH)CH_2-$, $-CH_2CH(OCH_3)-$ ó $-CH(OCH_3)CH_2-$, o;

L representa una cadena C_3 - C_4 alcanetrilo, de la cual sus terminaciones están enlazadas a un anillo adyacente de átomos de carbono en el sistema de anillos de 5- a 10- miembros de G^2 para formar un anillo;

G^2 representa un sistema saturado o no saturado de anillos de 5- a 10- miembros seleccionado de fenil, ciclopentil, ciclohexil, biciclo[2.2.1]heptil, ciclopentenil, ciclohexenil, pirrolidinil, piperidinil, piperacinil, morfolinil, tiomorfolinil,

diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il, naftil, benzofuranil, benzotienil, benzodioxolil, quinolinil, 2,3-dihidrobenzofuranil, tetrahidropiranil, pirazolil, piracinil, tiazolidinil, indanil, tienil, isoxazolil, piridazinil, tiadiazolil, pirrolil, furanil, tiazolil, indolil, imidazolil, pirimidinil, bencimidazolil, triazolil, tetrazolil y piridinil.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde X representa un grupo NR^4 .

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde R^4 representa hidrógeno.

4. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 1 donde:

X representa -NH- o $\text{-N(CH}_3\text{)-}$;

Y representa NH ;

Z^1 y Z^2 ambos representan un átomo de oxígeno;

R^1 representa hidrógeno o metil;

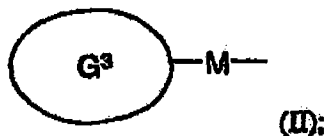
R^2 representa hidrógeno;

R^3 representa hidrógeno;

L representa $\text{-C(O)CH}_2\text{-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$, $\text{-CH(CH}_3\text{)-}$, $\text{-CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{-}$, $\text{-CH(OH)-CH(CH}_3\text{)-}$, $\text{-CH(OH)CH}_2\text{-}$, $\text{-CH(OCH}_3\text{)CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$, ciclopropileno, ciclopropilmetileno, o

L representa una cadena C_3 alquileo, de la cual sus terminaciones están enlazadas a átomos de carbono adyacentes en el sistema de anillos de 5- a 9-miembros de G^2 para formar un anillo;

G^2 representa un sistema de anillos saturado o no saturado de 5- a 9- miembros el cual puede incluir un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno y azufre, el sistema de anillos siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, C_1 - C_4 alquil y un grupo de la fórmula



M representa un enlace, -O- ó $-C \equiv C-$; y

G^3 representa un sistema de anillos no saturado de 5- a 10- miembros el cual puede incluir uno o dos heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillos siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, cloro, ciano, nitro, metil, cianometil, trifluorometil, metoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilcarbonil, metilcarbonilamino, fenil y benciloxi.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual es seleccionado del grupo consistiendo de:

- 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-etil]-acetamida,
- N-[2-(4'-Ciano-bifenil-4-il)-etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
- 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-fenil-ciclopropil)-acetamida,
- N-[2-(4-Clorofenil)etil]- 2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
- N-(2-Bifenil-4-il-etil)- 2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
- 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(7-metil-1H-indol-3-il)etil]-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-fenoxifenil)etil]-acetamida,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-fluorofenil)etil]-acetamida,
N-[2-(4-Bromofenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
N-[2-(2,4-Diclorofenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
N-[2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
N-[2-(4'-Benciloxi-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-tiofen-3-il-fenil)etil]-acetamida,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-tiofen-2-il-fenil)etil]-acetamida,
N-[2-(4'-Cloro-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4'-metilsulfanil-bifenil-4-il)etil]-acetamida,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(3'-nitro-bifenil-4-il)etil]-acetamida,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4'-metil-bifenil-4-il)etil]-acetamida,
N-[2-(3'-Acetilamino-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-naftalen-2-il-fenil)etil]-acetamida,
N-[2-(3',5'-Dicloro-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(3'-metil-bifenil-4-il)etil]-acetamida,
N-[2-(4-Benzofuran-2-il-fenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(3'-metoxi-bifenil-4-il)etil]-acetamida,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-[1,1';4',1'']terfenil-4-iletil)-acetamida,
N-[2-(4'-Acetil-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
N-[2-(4-Benzo[b]tiofen-2-il-fenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
N-[2-(4'-Cianometil-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-piridin-3-il-fenil)etil]-acetamida,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-{2-[4-(1H-pirrol-2-il)fenil]etil}-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-furan-3-il-fenil)etil]-acetamida,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-furan-2-il-fenil)etil]-acetamida,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-tiofen-2-il-etil)-acetamida,
N-[2-(4-tert-Butilfenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
N-[2-(4-Clorofenil)-1-metiletil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
N-[(1-(4-Clorofenil)ciclopropil)metil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
N-2,3-Dihidro-1H-inden-2-il-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
N-[2-(4-Clorofenil)etil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
N-[2-(4-Clorofenil)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
N-[2-(4'-Ciano-1,1'-bifenil-4-il)etil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-
acetamida,
N-[2-(4'-Fluoro-1,1'-bifenil-4-il)etil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-
acetamida,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)propil]-acetamida,
N-[(1S,2R)-2-(4'-Metoxibifenil-4-il)ciclopropil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-
4-il)-acetamida,
N-[(1S,2R)-2-(4'-Cianobifenil-4-il)ciclopropil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-
4-il)-acetamida,
N-[(1S,2R)-2-(4'-Acetilbifenil-4-il)ciclopropil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-
4-il)-acetamida,
N-[(1S,2R)-2-(4'-(Acetilamino)bifenil-4-il)ciclopropil]-2-(4-metil-2,5-
dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
N-[2-(4'-Cianobifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-
acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(3'-metoxibifenil-4-il)etil]-acetamida,
N-[2-(4'-Ciano-3'-metilbifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-
acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-metil-N-(2-fenilettil)-acetamida,
N-[1-(4-Clorofenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-idroxi-1-metil-2-fenilettil)-acetamida,
N-{2-[4-(1,3-Benzodioxol-5-il)fenil]propil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-
acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(3'-metoxibifenil-4-il)propil]-acetamida,
N-{2-[3'-(Acetilamino)bifenil-4-il]propil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-
acetamida,

N-[2-(3'-Acetilbifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
N-[2-(4'-Acetilbifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
N-{2-[4-(1-Benzotien-2-il)fenil]propil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
N-[2-(3'-Cianobifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
N-[2-(4'-Cianobifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4'-fluoro-3'-metilbifenil-4-il)propil]-
acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-{2-[3'-(metiltio)bifenil-4-il]propil}-acetamida,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-{2-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]propil}-
acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4'-metoksi-3'-metilbifenil-4-il)propil]-
acetamida,

N-[2-[4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)fenil]propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-[3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]propil]-acetamida,

N-[2-(3',4'-Dimetoxibifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-quinolin-3-ilfenil)propil]-acetamida,

N-[2-(4'-Ciano-3'-metilbifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[5-(3-metoxifenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-acetamida,

N-[5-[3-(Acetilamino)fenil]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(3-Acetilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(4-Acetilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(1-Benzotien-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(3-Cianofenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(4-Cianofenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[5-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[5-[3-(metiltio)fenil]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[5-(6-metoxipiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[5-(4-metoxi-3-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-acetamida,

N-[2-(4'-Fluorobifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-[4-(1,3-Benzodioxol-5-il)fenil]propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(3'-Metoxibifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-[4-(1-Benzotien-2-il)fenil]propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(3'-Cianobifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(4'-Fluoro-3'-metilbifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(4-Metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-[3'-(metiltio)bifenil-4-il]propil]-acetamida,

N-[2-[4-(6-Metoxipiridin-3-il)fenil]propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(4'-Metoxi-3'-metilbifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-{2-[4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)fenil]propil}-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(4-Metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-N-{2-[3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]propil}-acetamida,

N-[2-(3',4'-Dimetoxibifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(4-Metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-quinolin-3-ilfenil)propil]-acetamida,

N-[5-(4-Fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(3-Metoxifenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-[3-(Acetilamino)fenil]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(3-Acetilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(4-Acetilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(1-Benzotien-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(3-Cianofenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(4-Cianofenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(4-Fluoro-3-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(4-Metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-N-{5-[3-(metiltio)fenil]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il}-acetamida,

N-[5-(6-Metoxipiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(4-Metoksi-3-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(4-Metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-N-{5-[3-(trifluorometoksi)fenil]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il}-acetamida,

N-[5-(3,4-Dimetoxifenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(4-Ciano-3-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-{4-[4-(trifluorometil)fenoksi]fenil}etil)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-{2-[4-(4-metoxifenoksi)fenil]etil}-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]fenil}etil)-acetamida,

N-{2-[4-(4-Clorofenoxi)fenil]etil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-{2-[4-(4-Acetilfenoxi)fenil]etil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-{2-[4-(piridin-3-iloxi)fenil]etil}-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-{4-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]fenil}etil)-

acetamida,

N-{2-[4-(4-Cianofenoxi)fenil]etil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-{2-[4-(4-metilfenoxi)fenil]etil}-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-{2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]etil}-acetamida,

N-(2-Bifenil-4-il-2-hidroxi-etil)-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(1,1'-Bifenil-4-il)-2-metoxietil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(1,1'-Bifenil-4-il)-etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-N-metilacetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-feniletinil-piperidin-1-il)etil]-acetamida,

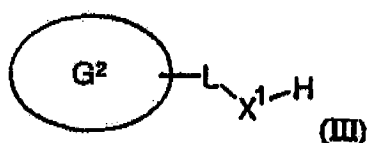
N-{2-[(4-Bromobencil)oxi]etil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(1,1'-Bifenil-4-il)-2-oxoetil (2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetato,

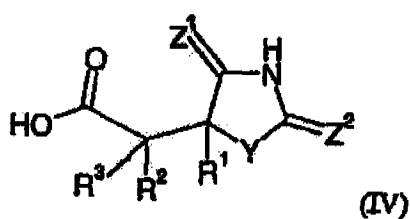
y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

6. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como es definido en la reivindicación 1 el cual comprende,

a) cuando X representa un átomo de oxígeno o un grupo NR^4 , reaccionando un compuesto de fórmula



donde X^1 representa un átomo de oxígeno o un grupo NR^4 y L , G^2 y R^4 son como es definido en la fórmula (I), con un ácido carboxílico activado de fórmula



donde Y , Z^1 , Z^2 , R^1 , R^2 y R^3 son como es definido en la fórmula (I).

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como es reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en asociación con un adjuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.



(12) **EUROPEAN PATENT APPLICATION**

(43) Date of publication:
27.03.2002 Bulletin 2002/13

(51) Int Cl.7: **C07D 285/16, C07D 417/12,
A61K 31/54, A61P 37/00**

(21) Application number: **00120727.3**

(22) Date of filing: **22.09.2000**

(84) Designated Contracting States:
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE**
Designated Extension States:
AL LT LV MK RO SI

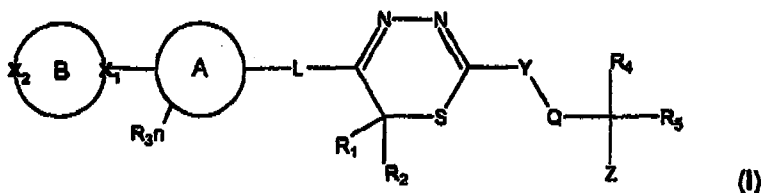
(72) Inventors:
• **Techesche, Harald**
D-33615 Bielefeld (DE)
• **Schröder, Jörg**
32791 Bielefeld (DE)

(71) Applicants:
• **Techesche, Harald**
D-33615 Bielefeld (DE)
• **Schröder, Jörg**
32791 Bielefeld (DE)

(74) Representative: **Boeters, Hans Dietrich, Dr. et al**
Patentanwälte Boeters & Bauer,
Bereiteranger 15
81541 München (DE)

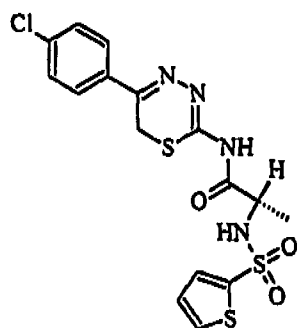
(54) **Thiadiazines and their use as inhibitors of metalloproteinases**

(57) The present invention provides novel thiadiazines represented by formula (I) which are useful as inhibitors of metalloproteinases. Also disclosed are pharmaceutical compositions and methods of treating disorders associated with increased activity of metalloproteinases using these compounds or the pharmaceutical compositions containing them.



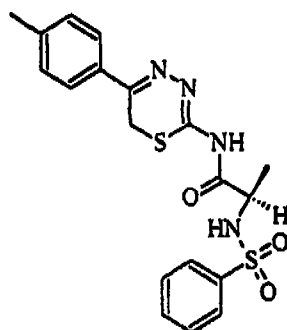
165

EP 1 191 024 A1



K _i [nM]	MMP-1	1044
	cdMMP-2	547
	cdMMP-8	64
	MMP-9	798
	cdMMP-12	361
	cdMMP-13	3810
	cdMMP-14	255

(2S)-N-[5-(4-Chlorophenyl)-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl]-2-[(2-thienylsulfonyl)amino]propanamide



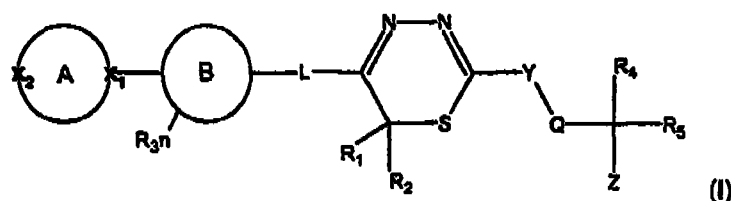
K _i [nM]	MMP-1	457
	cdMMP-2	444
	cdMMP-8	220
	MMP-9	213
	cdMMP-12	96
	cdMMP-13	315
	cdMMP-14	288
	ΔTM-MMP-14	152

(2R)-N-[5-(4-Methylphenyl)-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl]-2-[(phenylsulfonyl)amino]propanamide

- [22] Pieper, M., Batz, M., Budisa, N., Gomis-Rüth, F.X., Bode, W., and Tschesche, H.: Expression, purification, characterization, and x-ray analysis of selenomethionine 215 variant of leukocyte collagenase. *J. Protein Chem.* **16** (1997) 837-850.
- [23] Hiller, O., Lichte, A., Oberpichler, A., Kocourek, A., and Tschesche, H.: Matrix metalloproteinases Collagenase-2, Macrophage Elastase, Collagenase-3, and Membrane Type-1 matrix metalloproteinase impair clotting by degradation of fibrinogen and factor XII. *J. Biol. Chem.*, published August 4, 2000 as manuscript M001836200.
- [24] Lichte, A., Kolkenbrock, H., and Tschesche, H.: The recombinant catalytic domain of membrane-type matrix metalloproteinase-1 (MT1-MMP) induces activation of progelatinase A and progelatinase A complexed with TIMP-2. *FEBS Lett.* **397** (1996) 277-282.
- [25] Roderfeld, M., Buttner, F.H., Bartnik, E., and Tschesche, H.: Expression of human membrane type 1 matrix metalloproteinase in *Pichia pastoris*. *Protein Expr. Purif.* **19** (2000) 369-374.
- [26] Knight, C.G., Willenbrock, F., and Murphy, G.: A novel coumarin-labelled peptide for sensitive continuous assays of the matrix metalloproteinases. *FEBS Lett.* **296** (1992) 263-266.
- [27] Cheng, Y.C. and Prusoff, W.H.: Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I_{50}) of an enzymatic reaction. *Biochem. Pharm.* **22** (1973) 3099-3108.
- [28] Schwetmann, L. and Tschesche, H.: Cloning and Expression of Catalytically Active Metalloproteinase Domain of ADAM9 in *Pichia pastoris*. *Protein Expr. Purif.* **0114** (2000).
- [29] Houben-Weyl, Vol. E4 (1960) 171-189.
- [30] Corey, E.J. and Posner, G.H.: Formation of olefins via pyrolysis of sulfonate esters. *J. Org. Chem.* **54** (1989) 389-393.
- [31] Jensen, K.A., Anthoni, U., Kägl, B., Larsen, C., and Pedersen, C.T.: Studies of thioacids and their derivatives. *Acta Chem. Scan.* **22** (1968) 1-50.

Claims

1. A compound having a structure according to formula (I)



wherein:

- Ring A** is a 5-7 membered aliphatic ring and may optionally be mono- or di-substituted by optionally substituted C1-6 alkyl or C1-6 alkoxy, each substituent being independently selected from halogen, C1-6 alkyl or an oxo group; x_1 and x_2 are independently selected from N, O and C, where a ring substituent on ring A is an oxo group this is preferably adjacent a ring nitrogen atom;
- Ring B** is a monocyclic or bicyclic alkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl or heteroaralkyl ring comprising up to 12 ring atoms and containing no, one or up to three heteroatoms independently chosen from N, O, and S; alternatively ring A may be omitted;
- each R_3** is independently selected from hydrogen, halogen, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, C1-6 alkyl, $-\text{S}-\text{C1-6 alkyl}$, $-\text{SO}-\text{C1-6 alkyl}$, $-\text{SO}_2-\text{C1-6 alkyl}$, $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, C1-6 alkoxy, up to C10 aryloxy, and COOR wherein R is hydrogen or C1-6 alkyl, n is 1-5;
- L** is $-\text{CO}-$ or a direct bond;
- R_1 and R_2** are independently selected from hydrogen, halogen, or C1-6 alkyl;
- Y** is nitrogen or sulphur;

- Q is selected from -CO-, -SO₂-, -CR₆R₇-, wherein R₆ and R₇ independently selected from H, -OH-, C1-6 alkyl, C5-7 cycloalkyl, up to C10 aryl, up to C10 heteroaryl, up to C12 aralkyl, or up to C12 heteroarylalkyl;
- 5 R₄ is H, C1-6 alkyl, C5-7 cycloalkyl, up to C10 aryl, up to C10 heteroaryl, up to C12 aralkyl, or up to C12 heteroarylalkyl, all optionally substituted by up to three groups independently selected from -NO₂-, -OH-, -CF₃-, -NH₂-, -CO-NH₂-, -COOH, halogen, C1-4 alkyl, C1-4 alkyloxy, carboxy (C1-4) alkyl, or up to C6 cycloalkyl;
- 10 R₅ is H, C1-6 alkyl, or together with R₄ forms a carbocyclic or heterocyclic 5, 6 or 7 membered ring, the latter containing at least one or up to three heteroatoms selected from N, O, and S and may optionally substituted by one or up to four oxo groups;
- 15 Z is a 5, 6 or 7 membered alkyl, aryl, heteroalkyl, or heteroaryl ring comprising one or up to three of O, S and N and may optionally substituted by one or up to four oxo groups; alternatively Z is a nitrogen optionally substituted by hydrogen, C1-4 alkyl, C5-7 cycloalkyl, up to C10 aryl, up to C10 heteroaryl, up to C12 aralkyl, or up to C12 heteroarylalkyl, -CO-C1-6 alkyl, -CO-C1-6 aryl, -CO-C1-6 heteroaryl, -SO₂-C1-6 alkyl, -SO₂-C1-6 aryl, -SO₂-C1-6 heteroalkyl, -SO₂-C1-6 heteroaryl, -SO₂-CH₂-C1-6 aryl, -SO₂-CH₂-C1-6 heteroalkyl, -SO₂-CH₂-C1-6 heteroaryl, heteroatoms selected from N, O or S, all rings optionally substituted by up to three groups independently selected from hydrogen, halogen, -OH-, -COOH, -CH₂-COOH, -CN, -CF₃, C1-6 alkyl, or C1-6 alkoxy; alternatively Z is a hydrogen.
- 20

This structure also includes an optical isomer, diastereomer or enantiomer for formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt, or bihydrolyzable amide, ester, or imide thereof.

- 25 2. A process for preparing a compound of the formula (I) comprising the acylation of a substituted 1,3,4-thiadiazine amine hydrohalide with an appropriately substituted sulphonamide of an amino acid derivative or an substituted carboxylic acid using as a coupling agent N-(3-dimethyl-aminopropyl)-N'-ethyl-carbodiimide hydrochloride (EDCI).

- 30 3. The compound of claim 1 which is

- (2R)-N-[5-(4-Cyanophenyl)-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl]-2-[(phenylsulfonyl)amino]-propanamide
 (2R)-N-[5-(4-Chlorophenyl)-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl]-3-methyl-2-[(phenylsulfonyl)amino]butanamide
 (2S)-N-[5-(4-Cyanophenyl)-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl]-2-[(phenylsulfonyl)amino]-propanamide
 35 (2S)-2-[(Phenylsulfonyl)amino]-N-[5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl]-propanamide
 (2S)-2-[(Benzylsulfonyl)amino]-N-[5-(4-chlorophenyl)-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl]-propanamide
 (2S)-N-[5-(4-Bromophenyl)-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl]-2-[(phenylsulfonyl)amino]-propanamide
 (2R)-N-[5-(4-Bromophenyl)-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl]-2-[(phenylsulfonyl)amino]-propanamide
 (2S)-N-[5-(1-Adamantyl)-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl]-2-[(phenylsulfonyl)amino]-propanamide
 40 (2S)-N-[5-(4-Nitrophenyl)-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl]-2-[(phenylsulfonyl)amino]-propanamide
 (2S)-N-[5-(5-Chloro-2-thienyl)-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl]-2-[(phenylsulfonyl)-amino]propanamide
 (2S)-N-[5-(4-Chlorophenyl)-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl]-2-[(phenylsulfonyl)amino]-propanamide
 (2S)-N-[5-(4-Methoxyphenyl)-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl]-2-[(phenylsulfonyl)-amino]propanamide
 (2S)-N-[5-(4-Fluorophenyl)-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl]-2-[(phenylsulfonyl)amino]-propanamide
 45 (2R)-N-[5-(4-Fluorophenyl)-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl]-2-[(phenylsulfonyl)amino]-propanamide
 (2R)-N-[5-(4-Methylphenyl)-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl]-2-[(phenylsulfonyl)-amino]propanamide
 2-[[[4-Methoxyphenyl)sulfonyl]amino]-N-[5-(2,3,4,5,6-pentafluorophenyl)-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl]acetamide
 (2S)-2-[[[4-Methoxyphenyl)sulfonyl]amino]-N-[5-(4-methylphenyl)-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl]propanamide
 2-[[[4-tert-Butylphenyl)sulfonyl]amino]-N-[5-(2,4-dichlorophenyl)-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl]acetamide
 50 N-[5-(2,4-Dichlorophenyl)-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl]-2-[[[4-methoxyphenyl)sulfonyl]amino]acetamide
 N-[5-(4-Chlorophenyl)-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl]-2-methyl-2-[(phenylsulfonyl)-amino]propanamide
 (2R)-N-[5-(4-Chlorophenyl)-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl]-2-[(phenylsulfonyl)amino]-propanamide
 (2S)-N-[5-(4-Chlorophenyl)-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl]-3-methyl-2-[(phenylsulfonyl)amino]butanamide
 N-[5-(4-Chlorophenyl)-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl]-2-(2,5-dioxo-4-imidazolidinyl)acetamide
 55 N-[5-(4-Bromophenyl)-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl]-2-(2,5-dioxo-4-imidazolidinyl)acetamide
 N-[5-(4-Cyclohexylphenyl)-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl]-2-(2,5-dioxo-4-imidazolidinyl)-acetamide
 2-(2,5-Dioxo-4-imidazolidinyl)-N-[5-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl]-acetamide
 (2S)-N-[5-(4-Chlorophenyl)-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl]-2-[(2-thienylsulfonyl)amino]-propanamide

D2 168

Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design

George A. Patani and Edmond J. LaVoie*

Department of Pharmaceutical Chemistry, College of Pharmacy, Rutgers, The State University of New Jersey, Piscataway, New Jersey 08855-0789

Received May 15, 1996 (Revised Manuscript Received July 25, 1996)

Contents

I. Introduction	3147
II. Classical Bioisosteres	3149
A. Monovalent Atoms or Groups	3149
1. Fluorine vs Hydrogen Replacements	3149
2. Interchange of Hydroxyl and Amino Groups	3150
3. Interchange of Hydroxyl and Thiol Groups	3151
4. Fluorine and Hydroxyl, Amino, or Methyl Groups as Replacements for Hydrogen (Grimm's Hydride Displacement Law)	3152
5. Monovalent Substitutions Involving Chloro, Bromo, Thiol, and Hydroxyl Groups (Erlenmeyer's Broadened Classification of Grimm's Displacement Law)	3154
B. Divalent Isosteres	3155
1. Divalent Replacements Involving Double Bonds	3155
2. Divalent Replacements Involving Two Single Bonds	3155
C. Trivalent Atoms or Groups	3156
D. Tetrasubstituted Atoms	3157
E. Ring Equivalents	3158
1. Divalent Ring Equivalents	3158
2. Trivalent Ring Equivalents	3159
III. Nonclassical Bioisosteres	3160
A. Cyclic vs Noncyclic Nonclassical Bioisosteric Replacements	3160
B. Nonclassical Bioisosteric Replacements of Functional Groups	3165
1. Hydroxyl Group Bioisosteres	3165
2. Carbonyl Group Bioisosteres	3166
3. Carboxylate Group Bioisosteres	3168
4. Amide Group Bioisosteres	3170
5. Thiourea Bioisosteres	3171
6. Halogen Bioisosteres	3172
IV. Conclusion	3172
V. Acknowledgments	3172
VI. References	3172



George Patani graduated with a B.Pharm. in 1992 from the College of Pharmaceutical Sciences, Mangalore University at Manipal, India. In 1996, he received his M.S. in Pharmaceutical Science at Rutgers University under the direction of Professor Edmond J. LaVoie. He is presently pursuing graduate studies in pharmaceuticals. His current research interests are focused on drug design and controlled drug delivery.



Edmond J. LaVoie received his B.S. in Chemistry from Fordham University in 1971 and his Ph.D. in Medicinal Chemistry from S.U.N.Y. at Buffalo under the direction of Dr. Wayne K. Anderson. After postdoctoral study with Dr. S. Morris Kupchan at the University of Virginia, he joined the American Health Foundation in Valhalla, NY. In 1988, he was appointed Professor of Medicinal Chemistry in the College of Pharmacy at Rutgers University. His current research interests are in the design and synthesis of cancer chemotherapeutics and in the elucidation of mechanism(s) of carcinogenesis.

1. Introduction

Years of cumulative research can result in the development of a clinically useful drug, providing either a cure for a particular disease or symptomatic relief from a physiological disorder. A lead compound with a desired pharmacological activity may have associated with it undesirable side effects, characteristics that limit its bioavailability, or structural features which adversely influence its metabolism and excretion from the body. Bioisosterism represents one approach used by the medicinal chemist

for the rational modification of lead compounds into safer and more clinically effective agents. The concept of bioisosterism is often considered to be qualitative and intuitive.¹

The prevalence of the use of bioisosteric replacements in drug design need not be emphasized. This topic has been reviewed in previous years.²⁻⁵ The objective of this review is to provide an overview of bioisosteres that incorporates sufficient detail to enable the reader to understand the concepts being delineated. While a few popular examples of the successful use of bioisosteres have been included, the

present review is focused primarily upon specific examples from current literature. The emphasis in this review was to outline bioisosteric replacements which have been used to advance drug development. No attempt was made to be exhaustive or to illustrate all of the specific analogues represented within a single study.

The ability of a group of bioisosteres to elicit similar biological activity has been attributed to common physicochemical properties. In this review an attempt has been made to quantitate, in specific instances, physicochemical effects such as electronegativity, steric size, and lipophilicity and to correlate these values to the observed biological activity. Thus, an additional objective of this review was to demonstrate the opportunities that one has in employing bioisosteres to gain more specific insight into the quantitative structure-activity relationships (QSAR) associated with a specific class of drugs. While in some instances such associations were detailed by the authors of these literature examples, others were developed on the basis of evident correlations. To further explain and rationalize the biological activity observed with nonclassical bioisosteric groups, the observed biological activity has also been correlated with some substituent constants commonly employed in QSAR studies. These observations are consistent with the fact that bioisosteric replacements often provide the foundation for the development of QSAR in drug design.^{4,6} Recent advances in molecular biology, such as cloning of the various receptor subtypes, have enabled a clearer definition of the pharmacophoric sites. Bioisosteric replacements of functional groups based on this understanding of the pharmacophore and the physicochemical properties of the bioisosteres have enhanced the potential for the successful development of new clinical agents.

The bioisosteric rationale for the modification of lead compounds is traced back to the observation by Langmuir in 1919 regarding the *similarities of various physicochemical properties* of atoms, groups, radicals, and molecules.⁷ Langmuir compared the physical properties of various molecules such as N₂ and CO, N₂O and CO₂, and N₃⁻ and NCO⁻ and found them to be similar. On the basis of these similarities he identified 21 groups of *isosteres*. Some of these groups are listed in Table 1. He further deduced from the octet theory that the number and arrangement of electrons in these molecules are the same. Thus, isosteres were initially defined as those compounds or groups of atoms that have the same number and

Table 1. Groups of Isosteres as Identified by Langmuir

groups	isosteres
1	H ⁻ , He, Li ⁺
2	O ²⁻ , F ⁻ , Ne, Na ⁺ , Mg ²⁺ , Al ³⁺
3	S ²⁻ , Cl ⁻ , Ar, K ⁺ , Ca ²⁺
4	Cu ²⁺ , Zn ²⁺
↓	↓
8	N ₂ , CO, CN ⁻
9	CH ₄ , NH ₄ ⁺
10	CO ₂ , N ₂ O, N ₃ ⁻ , CNO ⁻
↓	↓
20	MnO ₄ ⁻ , CrO ₄ ²⁻
21	SeO ₄ ²⁻ , AsO ₄ ³⁻

arrangement of electrons. He further defined other relationships in a similar manner. Argon was viewed as an isostere of K⁺ ion and methane as an isostere of NH₄⁺ ion. He deduced, therefore, that K⁺ ions and NH₄⁺ ions must be similar because argon and methane are very similar in physical properties. The biological similarity of molecules such as CO₂ and N₂O was later coincidentally acknowledged as both compounds were capable of acting as reversible anesthetics to the slime mold *Physarum polycephalum*.⁸

A further extension to this concept of isosteres came about in 1925 with Grimm's Hydride Displacement Law.^{9,10} This law states: "Atoms anywhere up to four places in the periodic system before an inert gas change their properties by uniting with one to four hydrogen atoms, in such a manner that the resulting combinations behave like pseudoatoms, which are similar to elements in the groups one to four places respectively, to their right." Each vertical column as illustrated in Table 2, according to Grimm, would represent a group of isosteres.

Table 2. Grimm's Hydride Displacement Law

C	N	O	F	Ne	Na
	CH	NH	OH	FH	—
		CH ₂	NH ₂	OH ₂	FH ₂ ⁺
			CH ₃	NH ₃	OH ₃ ⁺
				CH ₄	NH ₄ ⁺

Erlenmeyer¹¹ further broadened Grimm's classification and redefined isosteres as atoms, ions, and molecules in which the peripheral layers of electrons can be considered identical (Table 3).

Table 3. Isosteres Based on the Number of Peripheral Electrons

no. of peripheral electrons				
4	5	6	7	8
N ⁺	P	S	Cl	ClH
P ⁺	As	Se	Br	BrH
S ⁺	Sb	Te	I	IH
As ⁺		PH	SH	SH ₂
Sb ⁺			PH ₂	PH ₃

The widespread application of the concept of isosterism to modify biological activity has given rise to the term *bioisosterism*. As initially defined by Friedman,² bioisosteres were to include all atoms and molecules which fit the broadest definition for isosteres and have a similar type of biological activity, which may even be antagonistic. More recently this definition has been broadened by Burger as "Compounds or groups that possess near-equal molecular shapes and volumes, approximately the same distribution of electrons, and which exhibit similar physical properties..."⁵ The critical component for bioisosterism is that bioisosteres affect the same pharmacological target as agonists or antagonists and, thereby, have biological properties which are related to each other.

Bioisosteres have been classified as either classical or nonclassical.¹² Grimm's Hydride Displacement Law and Erlenmeyer's definition of isosteres outline a series of replacements which have been referred to as classical bioisosteres. Classical bioisosteres have been traditionally divided into several distinct categories: (A) monovalent atoms or groups; (B)

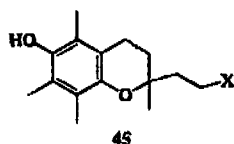


Figure 30.

Table 23. *In Vitro* and *ex Vivo* Inhibition of Lipid Autooxidation in Mouse Heart Homogenate

compound	X	<i>in vitro</i> ^a IC ₅₀ (μM)	<i>ex vivo</i> ^b ID ₅₀ (μM/kg)	IC ₅₀ /ID ₅₀
45a	-N ⁺ (CH ₃) ₃	19	11	1.7
45b	-P ⁺ (CH ₃) ₃	10	8	1.3
45c	-S ⁺ (CH ₃) ₂	7	6	1.3

^a Concentration that inhibits thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) formation by 50%. ^b Dose that inhibits TBARS formation by 50% 1 h after sc administration.

E. Ring Equivalents

Ring equivalent bioisosteres represent the final subclass of classical bioisosteres that will be reviewed. Classical isosteric substitutions when applied within ring systems result in different heterocyclic analogues which can be effective bioisosteres. The use of the classical bioisosteres benzene, thiophene, and pyridine resulted in analogues with retention of biological activity within different series of pharmacological agents. One of the successful uses of this replacement resulted in the potent antihistamine mepyramine (47, Figure 31) which evolved by the replacement of the phenyl moiety in antegran (46) by a pyridyl group.

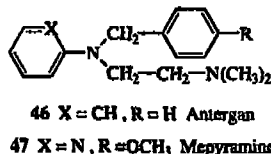
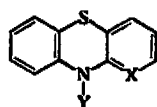


Figure 31.

Substitution of benzene by pyridine also improved activity in the tricyclic antihistamines [promethazine (48a) and isothipendyl (48b)] and neuroleptics [promazine (48c) and prothipendyl (48d)] (Figure 32) and resulted in a reduction of both sedative and extrapyramidal effects. In reviewing some more recent studies, this subclass of bioisosteres will be divided into (1) divalent ring equivalents and (2) trivalent ring equivalents.



- 48a Y = CH₂CH(CH₃)N(CH₃)₂ X = CH
48b Y = CH₂CH(CH₃)N(CH₃)₂ X = N
48c Y = CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂ X = CH
48d Y = CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂ X = N

Figure 32.

1. Divalent Ring Equivalents

Some of these heterocyclic rings obtained by the replacement of a heteroatom within different ring systems will be discussed among the nonclassical category of bioisosteres on the basis of their ability to mimic the spatial conformation of certain other functional groups.

A copper-containing monooxygenase, dopamine β-hydroxylase, present in a variety of mammalian tissues, catalyses the benzylic hydroxylation of dopamine. Since dopamine β-hydroxylase plays an important role in the biosynthetic production of noradrenaline, it could be a target for the design of inhibitors as potential therapeutic agents for the modulation of adrenergic activity *in vivo*. Isosteric divalent ring replacements as obtained from Grimm's Hydride Displacement Law (Table 2) resulted in retention of activity within a series of indane derivatives (49, Figure 33) evaluated as inhibitors of dopamine β-hydroxylase⁵³ (Table 24).

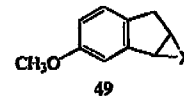


Figure 33.

Table 24. Kinetic Inhibition Parameters for Dopamine β-Hydroxylase by Indan Derivatives

compound	X	K _i (mM) ^a
49a	-CH ₂ -	1.12
49b	-O-	0.65
49c	-NH-	0.4

^a Apparent binding constant K_i estimated by plotting 1/k_{obs} as a function of 1/[I].

The applicability of divalent ring-equivalent isosteres has also been demonstrated in other five- and seven-membered ring systems. The search for novel cardiotonic agents resulted in the successful development of two clinically useful agents, amrinone⁵⁴ (50) and milrinone⁵⁵ (51) (Figure 34). It is known that the positive vasodilatory actions of amrinone and milrinone are related to the inhibition of adenosine 3',5'-cyclic phosphate phosphodiesterase III (cAMP PDE III).

During SAR studies on amrinone (50), it was observed that a free amino group was not necessary for *in vitro* cAMP PDE III activity.⁵⁶ This prompted the design and synthesis of analogues with general structure 52.⁵⁷ Table 25 summarizes the *in vitro* cAMP PDE III activity of the divalent ring-equivalent

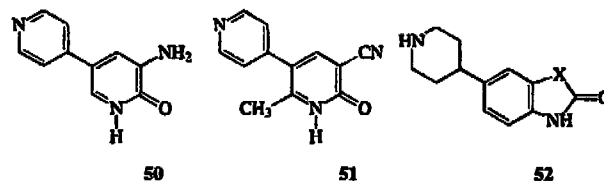


Figure 34.

Table 25. *In Vitro* cAMP PDE III Activity of Ring-Equivalent Bioisosteres of 5-(4-Pyridinyl)benzoxazol-2(3H)-one

compound	X	cAMP PDE III IC ₅₀ (μM) ^a
50	amrinone	28
51	milrinone	0.36
52a	-O-	9.8
52b	-CH ₂ -	5.3
52c	-NH-	1.3
52d	-S-	0.54

^a Concentration required to cause 50% inhibition of cAMP PDE III *in vitro*.

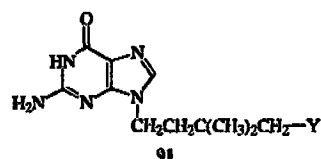


Figure 75.

Table 47. Inhibition of Purine Nucleoside Phosphorylase by Guanine Analogues

compound	Y	IC ₅₀ (μM) ^a
91a	PO ₃ H ₂	0.04
91b	SO ₃ H	0.18
91c	SO ₂ NH ₂	100.0
91d	COOH	8.0
91e	CONH ₂	200.0

^a Concentration required to cause 50% inhibition of calf spleen PNP.

interact as well. The sulfonamide (91c) and the carboxamide (91e), however, have little affinity for this binding site. X-ray crystallography studies show that the binding of the sulfonic acid analogue is almost identical to that of the phosphate analogues, as illustrated by the IC₅₀ values. The loss of activity by substitution of the phosphate with the carboxy group was specifically related to the hydrogen bonding of the carboxyl group with the hydroxyl of serine 220 and the amide nitrogen atom of methionine 219 of PNP. These interactions pull the guanine moiety out of the position it normally occupies in the purine binding site of PNP.

4. Amide Group Bioisosteres

Bioisosteric replacements for the amide represents an area that is currently the center of focus because of its implications in peptide chemistry and the development of peptide mimetics. Peptide bonds and peptide fragments have been replaced with a wide variety of structural moieties in attempts to convert peptides into chemically stable and orally available molecules. In view of the fact that replacements for the peptide bonds have been reviewed extensively,¹⁶²⁻¹⁶³ only some of the bioisosteric replacements of the amide will be discussed.

Esters have been widely used as replacements for amides. In the section on cyclic vs noncyclic bioisosteres, the use of heterocyclic rings as replacements for the ester moiety has been illustrated. Heterocyclic rings such as 1,2,4-oxadiazoles (92),¹⁶⁴⁻¹⁶⁸ 1,3,4-oxadiazoles (93),¹⁶⁹⁻¹⁷¹ and triazoles, such as the 1,2,4-triazoles (94)¹⁷² (Figure 76), have also been used as replacements for amide or ester bonds.

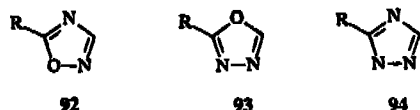


Figure 76.

Some of the other heterocyclic rings used in peptidomimetic chemistry include the 2-isoxazoline (96, Figure 77) and imidazoline moieties¹⁷⁴ (97, Figure 77).

Another approach that has facilitated the design and development of HIV protease inhibitors has been

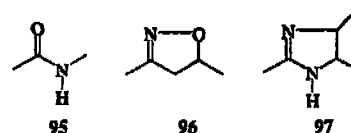


Figure 77.

the application of the "transition-state peptidomimetic" principle. This principle involves the replacement of the hydrolyzable peptide linkage with non-hydrolyzable transition-state isosteres.¹⁷⁵ Figure 79 outlines the hydrolysis of a peptide bond with its transition-state intermediate. A series of transition-state mimetics of the peptide bond is illustrated in Figure 78.

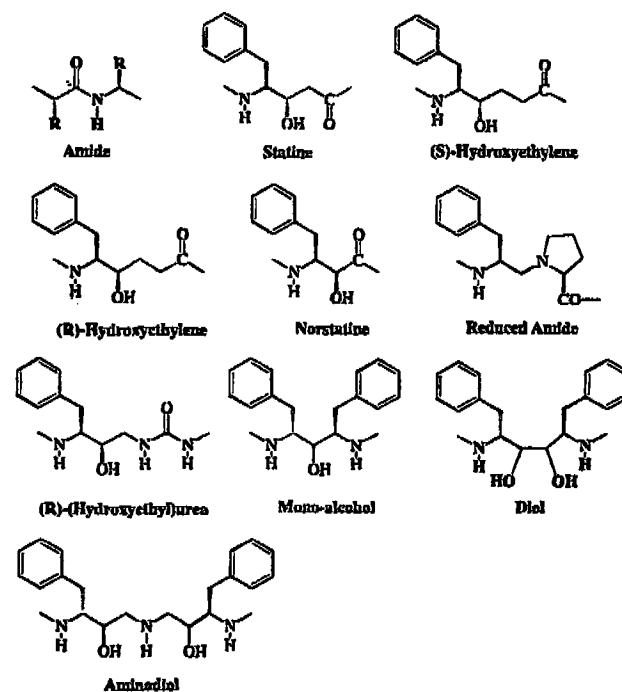


Figure 78.

Listed in Table 48 are possible bioisosteric replacements for the amide bond. The ability of these groups to be suitable bioisosteres depends on the role the amide group plays in eliciting the biological activity and the ability of the bioisostere to mimic this role as closely as possible. Two examples will be discussed, one in which the hydrogen donor and acceptor functionalities of an amide are required for maintaining biological activity and another in which the amide group functions only as a spacer between two functional groups.

Table 48. Bioisosteres of the Amide Bond

bioisostere	formula
amide	-NHCO-
reversed amide	-CONH-
thioamide	-NHCS-
amide homologue	-CH ₂ NHCO-
ketomethylene	-COCH ₂ -
urea	-NHCONH-
methyleneamino	-CH ₂ NH-
carbamate	-NHCO ₂ -
thiocarbamate	-NHCOS-
ester	-CO ₂ -
sulfonamide	-NHSO ₂ -
hydroxyethylene	-CH(OH)CH ₂ -

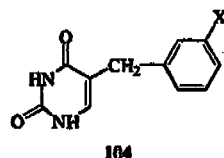
Table 50. Pharmacological Activities of 2-Guanidino-4-pyridylthiazoles

X	% inhibition of gastric secretion ^a
cimetidine	53
NHC(=NCN)NHCH ₃	15
NHC(=NSO ₂ CH ₃)NHCH ₃	24
NHC(=CHNO ₂)NHCH ₃	18

^a Inhibition of histamine-stimulated gastric acid secretion in the lumen-perfused stomachs of the anesthetized rats.

6. Halogen Bioisosteres

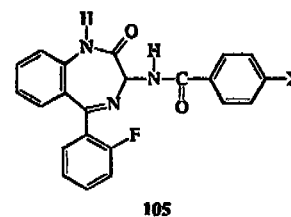
The last class of isosteres which will be discussed are the isosteres for the halogens. Halogens have been replaced by electron-withdrawing groups such as a cyano or trifluoromethyl group. Replacements of this type were observed in a series of 1-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-5-benzyluracils (**104**, Figure 84) that were tested for inhibition of liver uridine phosphorylase (UrdPase).¹⁸⁷ Uridine phosphorylase is an enzyme that catalyzes the reversible phosphorolysis of pyrimidine nucleosides. Uridine phosphorylase is responsible for the degradation of chemotherapeutic agents such as 5-fluoro-2'-deoxyuridylic acid.¹⁸⁸ Thus, the development of agents belonging to this class has been of chemotherapeutic interest.¹⁸⁹ Within the series of 5-benzyluracils, it was suggested that electron-withdrawing groups at the 3-position decreased potency. This hypothesis was supported by the observation that replacement of the chloro atom with stronger electron-withdrawing groups such as the cyano or the trifluoromethyl resulted in less potent analogues (Table 51).

**Figure 84.****Table 51. Uridine Phosphorylase Inhibition of 5-Benzyluracils**

compound	X	IC ₅₀ ^a (μM)
104a	Cl	2.5
104b	CN	13.2
104c	CF ₃	21.4

^a Concentration of inhibitor that results in 50% decrease in reaction velocity.

Another illustration of such nonclassical replacements for halogen was illustrated in a structure-activity relationship study of cholecystokinin-A receptor antagonists (**105**, Figure 85).¹⁹⁰ In the section on carboxylate bioisosteres the pharmacological basis behind the design of CCK-A receptor antagonists has been discussed. Here again CCK receptor antagonists have been proposed as potentially useful in the treatment of appetite disorders, abnormalities of gastric motility, biliary tract disease, pain management, and psychiatric disorders.¹⁹¹ As illustrated in Table 52 replacement with nonclassical bioisosteres of the halogens in the benzodiazepines resulted in retention of antagonistic activity at the CCK-A receptor.

**Figure 85.****Table 52. Pancreas Receptor Binding Affinities for 3-(Benzoylamino)benzodiazepines**

compound	X	-log(IC ₅₀) ^a
105a	Cl	8.54
105b	CN	7.37
105c	CF ₃	7.70

^a Micromolar concentration of maximal inhibition of binding of [¹²⁵I]CCK-33 or [¹²⁵I]CCK-8 to rat pancreas.

IV. Conclusion

Bioisosteres modulate biological activity by virtue of subtle differences in their physicochemical properties. Systematic correlation of physicochemical parameters with observed biological activity has been very effective in highlighting subtle differences within bioisosteric groups which often increase activity. Of significance is the ability of these bioisosteric groups to define some of the essential requirements of the pharmacophore. This is especially important when the synthesis of a large number of drug candidates for evaluation is not economically feasible. A number of less known replacements have not been reviewed because of their inability to demonstrate bioisosterism in more than a single class of agents. In this review, an attempt has been made to explain the rationale behind the use of bioisosteric replacements using examples from current literature. It is hoped that this systematic approach will facilitate the use of bioisosteric replacements in future structure-activity studies.

V. Acknowledgments

We thank Dr. David Kimball of Bristol-Myers Squibb, Inc., and our colleagues Dr. Joseph E. Rice and Ms. Jung Sun Kim in the Graduate Program in Pharmaceutical Science at Rutgers College of Pharmacy for their review and comments.

XII. References

- (1) Martin, Y. C. A Practitioner's Perspective of the Role of Quantitative Structure-Activity Analysis in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 229-237.
- (2) Friedman, H. L. Influence of Isosteric Replacements upon Biological Activity. *NASNRS* **1951**, *206*, 295-358.
- (3) Thornber, C. W. Isosterism and Molecular Modification in Drug Design. *Chem. Soc. Rev.* **1979**, *8*, 563-580.
- (4) Lipinski, C. A. Bioisosterism in Drug Design. *Annu. Rep. Med. Chem.* **1986**, *21*, 283-291.
- (5) Burger, A. Isosterism and Bioisosterism in Drug Design. *Prog. Drug Res.* **1991**, *37*, 287-371.
- (6) Hansch, C. The Physicochemical Approach to Drug Design and Discovery. *Drug Dev. Res.* **1981**, *1*, 287.
- (7) Langmuir, I. Isomorphism, Isosterism and Covalence. *J. Am. Chem. Soc.* **1919**, *41*, 1543-1559.
- (8) Seifritz, W. Pathogenicity and Isosterism. *Science* **1948**, *107*, 15-16.
- (9) Grimm, H. G. Structure and Size of the Non-metallic Hydrides. *Z. Electrochem.* **1925**, *31*, 474-480.
- (10) Grimm, H. G. On the Systematic Arrangement of Chemical Compounds from the Perspective of Research on Atomic Composition; and on Some Challenges in Experimental Chemistry. *Naturwissenschaften* **1929**, *17*, 557-564.
- (11) Erlenmeyer, H.; Leo, M. On Pseudoatoms. *Helv. Chim. Acta* **1932**, *15*, 1171-1186.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado

ASUNTO

Radicación	05-016425
Trámite	002
Evento	001
Actuación	430
Oficio	6956
Folios	15

Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional PCT/SE2003/001328

Fecha de Presentación Internal. 26/08/2003

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 33 a 109 como se radicó inicialmente

Reivindicaciones: Folios 110 a 126 como se radicó inicialmente
Folios 151 a 163 modificadas

Prioridad: Folios: 01
27/08/2002, SE, 0202539-3

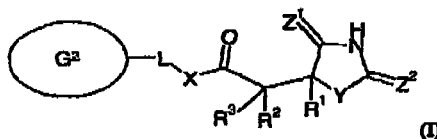
Respuesta del solicitante: Folios 144 a 150

2. Objeto de la Invención

Título de la invención: 2,5-dioxoimidazolin-4ilacetamidas y análogos como inhibidores de metaloproteinasa MMP12

Problema Técnico Planteado: obtener compuestos 2,5-dioxoimidazolin-4ilacetamidas y sus análogos como inhibidores de metaloproteinasa MMP12

Solución: Un compuesto de fórmula (I)



IPC: C07D 233/78, A61K 31/4166, 31/165

3. De la solicitud de Patente

Descripción (artículo 28 D. 486)

No se encuentran sustentadas en los ejemplos de la descripción todas las sustituciones de los compuestos de fórmula I, por ejemplo cuando L representa -CH₂C(O) o -O-(CH₂)₃-NH- entre otros.

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 1 se refiere a L que representa una cadena C₃-C₄ alcanetriilo, se le sugiere al solicitante emplear el término técnico más conocido de acuerdo con la traducción del documento internacional WO.

La solicitante amplía el significado de G2 en la reivindicación 4, incluyendo el radical G3-M, por lo tanto los compuestos de la reivindicación 5 no se encuentran definidos bajo la reivindicación 1.

7. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 27 de Agosto de 2002

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 27/08/2002 se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	EP 1191024	Thiadiazines and their use as inhibitors of metalloproteinases	22/09/2000
D2	Chem Rev, 1996, 96,3147-3176	Bioisosterism: a rational approach in drug design	1996

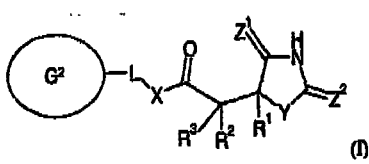
8. Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

Estructura química:

- 1) Respecto a la solicitud en estudio:

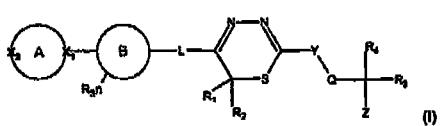
La reivindicación 1 se encuentra caracterizada por: un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo



En la reivindicación 4 se encuentra ampliado el significado de G2.

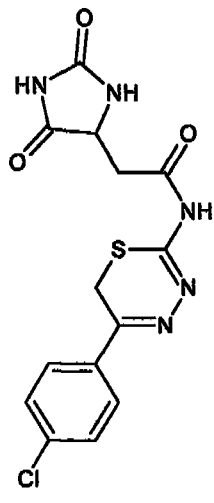
2) Respecto al estado de la Técnica:

D1 divulga previamente tiadiazinas y su uso como inhibidores de metaloproteinasa de fórmula (I) (Ver resumen)

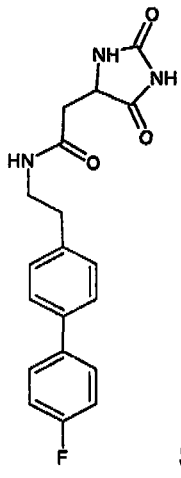


D1 enseña compuestos de 2,5-dioximidazolin-4ilacetamidas según la reivindicación 3, (Ver página 26, líneas 54-57)

El compuesto *N*-[5-(4-clorofenil)-6*H*-1,3,4-tiadiazin-2-il]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-il)acetamida (**D1**) es el más cercano en el estado de la técnica respecto a los compuestos de la solicitud presentada por ejemplo con 2-(2,5-dioximidazolidin-4-il)-*N*-(2-(4'-fluoro-bifenil-4-il-etil)acetamida (Ver reivindicación 5, folio 154).



D1



Solicitud presentada

D2 enseña previamente el empleo de las sustituciones de acuerdo con el concepto de bioisosteria en grupos farmacofóricos, tales como:

- a) Sustitución de los sistemas de anillos con análogos heterocíclicos. El uso de clásicos bioisosteros tales como benceno, tiofeno y piridina resultan en análogos con retención de la actividad biológica dentro de las diferentes series de los agentes farmacológicos (Ver página 3158, *Ring Equivalents*, ejemplos)
- b) Empleo de bioisosteros del grupo amida o sulfonamida tales como ésteres, entre otros (Ver página 3170, tabla 48, ejemplos)

1) Estado de la Técnica más cercano: D1

La solicitud se diferencia de D1 en las sustituciones realizadas en el grupo amida de los compuestos 2,5-dioxoimidazolin-4il pues se emplea un sustituyente L el cual no se encuentra presente en la anterioridad (D1).

La estructura química de los compuestos 2,5-dioxoimidazolin-4il acetamidas ya se encontraba previamente divulgada en el estado de la técnica como inhibidores de la metaloproteinasa, los compuestos de la solicitud se consideran como alternos a los previamente divulgados pues es evidente para el experto en la materia realizar los cambios en los sustituyentes en la estructura ya conocida como grupo farmacofórico utilizando anillos análogos tales como fenilo y análogos del grupo amida o sulfonamida con el fin de potenciar y seleccionar la actividad de acuerdo con D2 (Ver página 3172, conclusión).

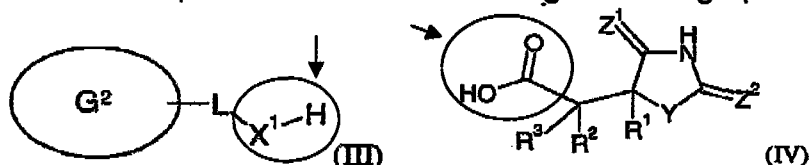
El Problema Técnico Objetivo fundamental el cual es "obtener compuestos 2,5-dioxoimidazolin-4ilacetamidas y sus análogos como inhibidores de metaloproteinasa MMP12", queda plenamente resuelto con las estructuras químicas de la anterioridad encontrada, pues es evidente para el experto en la materia que con los documentos D1 y D2, se obtienen los compuestos de la solicitud presentada; por lo tanto carece de nivel inventivo.

De manera tal que los compuestos de la solicitud presentada y sus composiciones farmacéuticas carecen de nivel inventivo.

Proceso para la preparación

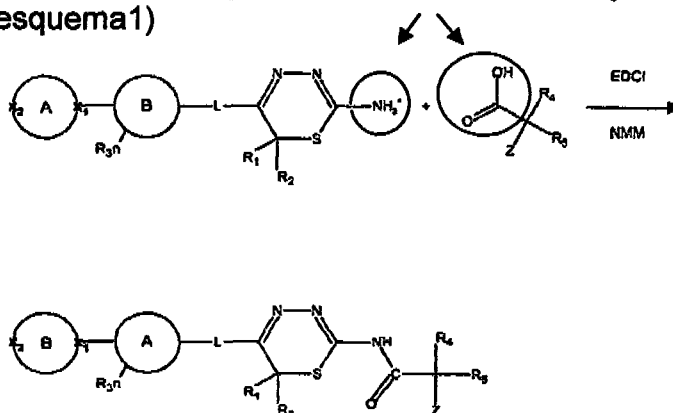
1) Respecto a la solicitud en estudio:

La reivindicación 12 se refiere al proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) reaccionando un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) cuando X representa un átomo de oxígeno o un grupo NR⁴:



1) Respecto al estado de la Técnica:

D1 divulga previamente la reacción de los compuestos derivados de tiadiazina 2,5-dioxoimidazolin-4ilacetamidas a partir de una sal de amina y un ácido carboxílico: (Ver página 14, esquema1)



1) Estado de la Técnica más cercano: D1

La solicitud se diferencia de D1 en el empleo de compuestos tiadiazina 2,5-dioximidazolin-4il, sin embargo se emplea el proceso de preparación a partir de un ácido carboxílico y compuesto aminado.

Es evidente para el experto en la materia utilizar el mismo proceso de preparación a partir de D1 empleando un ácido carboxílico y compuesto aminado y realizar las modificaciones en el ácido carboxílico para obtener los compuestos cuando X es CH₂ entre otros.

El proceso de preparación de la solicitud presentada de los compuestos 2,5-dioximidazolin-4ilacetamidas y sus análogos, queda plenamente resuelto con el proceso de reacción de la anterioridad encontrada, pues es evidente para el experto en la materia con el documento D1, obtenerlo; por lo tanto carece de nivel inventivo.

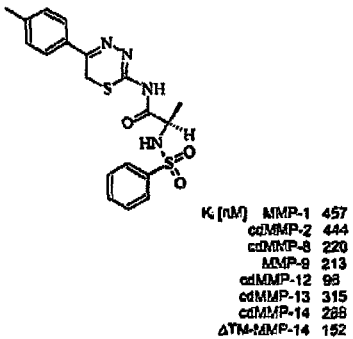
9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP 1191024	1-7	Nivel Inventivo
D2	Chem Rev, 1996, 96,3147-3176	1-7	Nivel Inventivo

10. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante anexa tabla de resultados sobre la inhibición de metaloproteinasas según Folio 149, argumentando que *los compuestos de la solicitud resuelven debidamente el problema técnico de “proveer una clase de compuestos que sean inhibidores potentes y selectivos de MMP12”*, sin embargo en D1 el siguiente compuesto que posee el mismo grupo farmacofórico de los compuestos de la solicitud presentada, ya presentaba selectividad e inhibición por los receptores MMP12.(Ver página6, D1)



En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta

178

178

subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
19 JUN 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 01718	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
-----------------------------------	--

11/06/09