

LLOREDA & CIA. S. A.
ABOGADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-016425-00005-0000
Fecha: 2009-09-16 16:48:59 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE Y I Eve: 379 FASENACIONAL II
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 26

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 5°. PISO
www.lloredacamacho.com
jlcco@lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

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 19 de Junio de 2009.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador en el Concepto Técnico No. **01718**, bajo los acápites de Claridad de la Solicitud, y Nivel inventivo, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y modificaciones por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD.**

3.1. **Capítulo Descriptivo**

En primera instancia, con respecto al capítulo descriptivo de la solicitud en estudio el Señor Examinador indica que "No se encuentran sustentadas en los ejemplos de la descripción todas las sustituciones de los compuestos de fórmula I, por ejemplo cuando L representa $-CH_2-C(O)$ o $-O-(CH_2)_3-NH-$ entre otros".

Sobre este particular me permito señalar que tal como ha sido presentada la descripción de la solicitud es totalmente clara y suficiente al revelar las 2,5-dioxoimidazolidin-4-ilacetamidas de la invención.

En este sentido me permito llamar la atención a ese Despacho a que dentro del ámbito de las patentes es un hecho ampliamente conocido y aceptado que los ejemplos proporcionados en la descripción son ilustrativos y no implican una limitación de la invención únicamente a las realizaciones ejemplificadas, por lo que la falta de ejemplos de una realización específica de la invención no puede considerarse como un factor que afecte que la claridad de la solicitud.

Sumado a lo anterior, si se toma en consideración lo establecido por el Artículo 28 de la Decisión Andina 486 de 2000:

"La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla"

Es claro que la descripción de la solicitud en estudio tal como ha sido presentada cumple a cabalidad con lo exigido por el mencionado Artículo 28, toda vez que sus revelaciones permiten que la persona versada en la materia comprenda que la invención se relaciona con nuevas 2,5-dioximidazolidin-4-ilacetamidas, las cuales poseen actividad como inhibidores potentes y selectivos de metaloproteinasa MMP12, y que pueda reproducir dicha invención gracias a lo enseñado con respecto a los ejemplos específicos.

En relación con lo anterior me permito resaltar que aún cuando los mencionados significados de L no estén específicamente enseñados como ejemplos dentro de la descripción, esto no impediría que la persona versada en la materia pudiera reproducir estas realizaciones preferidas de la invención, toda vez que gracias a sus conocimientos básicos y a las revelaciones hechas en la descripción dicha persona versada en la materia fácilmente sabría como producir dicha realización.

Como consecuencia, el capítulo descriptivo es totalmente claro y suficiente al revelar la presente invención y por lo tanto cumple a cabalidad con lo preceptuado en el Artículo 28 de la Decisión Andina 486.

3.2. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

El Señor Examinador objeta la claridad del capítulo reivindicatorio actualmente en estudio resaltando que el término "alcanetrilo" incluido en la reivindicación 1 no es de uso común, y que la reivindicación 4 amplía el significado de G^2 contenido en la reivindicación 1, al introducir el radical G^3-M .

Sobre este particular me permito manifestar que debido a un error involuntario durante la presentación del capítulo reivindicatorio actualmente en estudio, la cual se realizó junto con mi memorial de 31 de Marzo de 2009, se omitió el radical G^3-M dentro de los significados de G^2 incluidos dentro de la reivindicación 1.

Este error es evidente si se observa la reivindicación 1 originalmente presentada en la cual claramente se incluía dicho sustituyente dentro de las definiciones dadas para G^2 , o si se toma en consideración lo revelado en la página 24 de la descripción de la solicitud en estudio.

En vista de lo anterior, el solicitante ha modificado la reivindicación 1 de manera que se incluya el grupo G^3-M y sus posibles equivalencias acorde con lo revelado en la reivindicación 4 actualmente presentada.

Por otro lado, con el fin de guardar coherencia entre las reivindicaciones 1 y 4 se ha modificado la alusión a los posibles significados de G^2 en la reivindicación 4 de conformidad con los anillos específicos listados dentro de la reivindicación 1 para este sustituyente.

Como consecuencia de estas modificaciones, las reivindicaciones 1 y 4 están correctamente relacionadas, y la reivindicación 4 de ninguna manera amplía la materia contenida dentro de la reivindicación 1.

Adicionalmente, se ha eliminado de la reivindicación 1 la posibilidad de que L represente -CH₂-C(O) o -O-(CH₂)₃-NH-.

De otra parte, en relación con los compuestos que son objeto de la reivindicación 5 me permito señalar que dichos compuestos están totalmente cubiertos bajo el alcance de la reivindicación 1, de la cual depende dicha reivindicación.

Así mismo, acatando la objeción presentada por el Señor Examinador a este respecto, el solicitante ha reemplazado el término "alcanetrilo" por el término empleado dentro de la solicitud internacional para este posible significado de L: "alquileño".

Como consecuencia de estas modificaciones el capítulo reivindicatorio es completamente claro y conciso al reclamar las 2,5-dioxoimidazolidin-4-ilacetamidas objeto de la invención, cumpliendo así a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

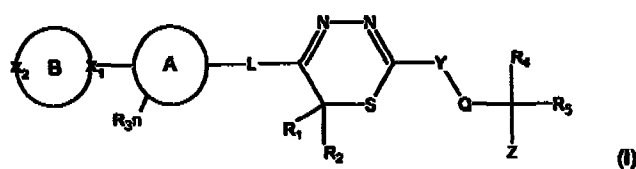
4. NIVEL INVENTIVO.

Finalmente, el Señor Examinador objeta la altura inventiva de la solicitud en estudio a la luz de la combinación de las enseñanzas de los documentos: **EP1191024 (D1)** y **Chem. Rev. 1996, 96, 3147-3176 (D2)**.

Con respecto a estos documentos el Señor Examinador señala 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 completamente 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".

Sobre este particular me permito señalar que no existe dentro de ninguno de los documentos citados una indicación que condujera a la persona versada en la materia a modificar los compuestos revelados en D1 de la manera particular que habría que hacerlo para obtener las 2,5-dioxoimidazolidin-4-ilacetamidas reveladas en la presente solicitud.

El citado documento D1 revela tiadiazinas activas como inhibidores de metaloproteínas de la fórmula general:



Tal como se discutió en mi mencionado memorial de Marzo 31 de 2009, todos los compuestos de D1 tienen como estructura central un anillo de tiazidina, lo haría que a partir de esta revelación la persona versada en la materia supusiera que este anillo central es responsable de la actividad biológica del compuesto y por lo tanto no tendría ninguna motivación en modificarlo.

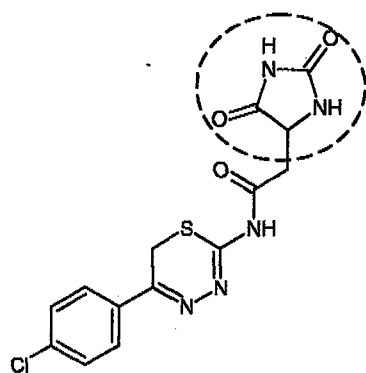
Es decir, si todos los compuestos de D1 tienen un anillo central de tiadiazina, y los anillos A y B así como los demás sustituyentes pueden tomar un gran número de equivalencias, ¿por qué la persona versada en la materia buscaría modificar el anillo de tiadiazina buscando mejorar la selectividad de los compuestos?, ¿por qué no seleccionar dentro de las enseñanzas de D1 un compuesto con alta selectividad con respecto a MMP12 y modificar las partes periféricas de la estructura?

Es evidente que la persona versada en la materia, enfrentada al problema de proveer compuestos que sean inhibidores potentes y selectivos de MMP12, no buscaría modificar el mencionado anillo central de los compuestos de D1 toda vez que a partir de sus enseñanzas esperaría que este anillo estuviera directamente ligado a la mencionada actividad biológica, y por el contrario intentaría modular la actividad y selectividad haciendo cambios estructurales en otras secciones de la molécula.

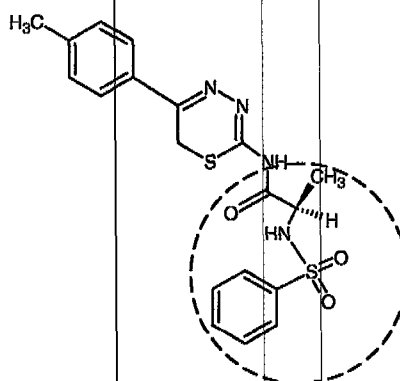
Sumado a lo anterior, si bien dentro del documento D1 se revelan 3 compuestos que son estructuralmente similares a aquellos que son objeto de la presente solicitud, dichos compuestos no son en particular los que presentan mejor selectividad con respecto a la MMP12.

Tal como se expuso en mi referenciado memorial de Marzo 31 de 2009, dichos compuestos (23, 24 y 25) poseen un IC_{50} para la metaloproteínasa MMP12 entre 0.297 y 1.42 μM , siendo dichos valores más de 100 veces mayores que los obtenidos para los compuestos que son objeto de la presente solicitud (ver tabla de resultados de inhibición incluida en mi memorial de Marzo 31 de 2009). Adicionalmente, la selectividad con respecto a esta metaloproteínasa de los mencionados compuestos no es alta, toda vez que en el mejor de los casos el compuesto es 10 veces más activo para MMP12 que para las demás metaloproteínasas, mientras que los compuestos de la invención en general son más de 500 veces más potentes para MMP12.

De esta manera si la persona versada en la materia observa por ejemplo la actividad de inhibición de metaloproteasas del compuesto 23 de D1, señalado por el Señor Examinador y lo compara con el compuesto de la página 6 de este mismo documento (ejemplo 15), el cual fue igualmente señalado en el referenciado Concepto Técnico:



Ejemplo 23, D1

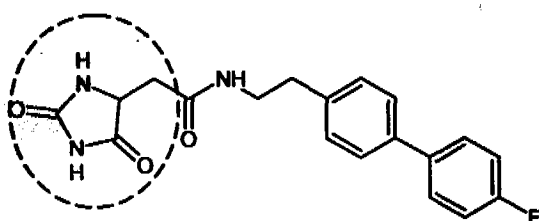


Ejemplo 15, página 6, D1

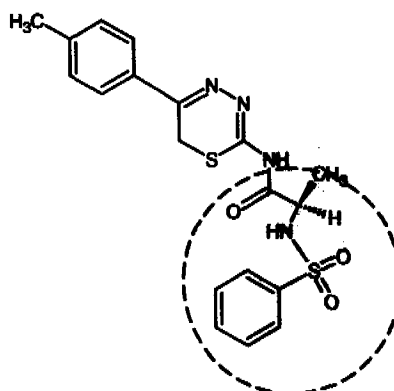
Es claro que a pesar de las diferencias estructurales entre estos compuestos que hacen que el ejemplo 15 no posea un anillo de 2,5-dioxoimidazonila, en ambos casos la selectividad de inhibición con respecto a MMP12 es muy baja siendo por ejemplo apenas un poco más de 2 veces mayor para MMP12 que para MMP8. En vista de este hecho ¿por qué la persona versada en la materia escogería como base la estructura del compuesto 23 y no la del compuesto 15, si ambos tienen un comportamiento similar frente a metaloproteinasas?

Es decir, si se toma en consideración que sólo 3 de los 31 ejemplos específicos de D1 poseen un anillo de 2,5-dioxoimidazolidina y que dichos compuestos no tienen en particular una mejor selectividad con respecto a MMP12, es evidente que la persona versada en la materia no tendría ninguna razón para seleccionar esta estructura en particular y no otra de las consideradas en D1, buscando compuestos potentes y selectivos como inhibidores de MMP12.

Adicionalmente, el Señor Examinador indica que el mencionado ejemplo 15 de la página 6 de D1 posee "el mismo grupo farmacofórico de los compuestos de la solicitud presentada", y que dicho compuesto presentaba selectividad e inhibición por los receptores MMP12.



Ejemplo 1, presente solicitud



Ejemplo 15, página 6, D1

A este respecto me permito señalar que no es posible afirmar que el mencionado compuesto 15 de D1 posea el mismo grupo farmacofórico presente en los compuestos de la invención, toda vez que ninguno de los documentos muestra un estudio estructura-actividad que demuestre cual sección estructural de la molécula o cual disposición electrónica específica es la responsable de la inhibición de metaloproteasas.

En relación con lo anterior me permito resaltar la definición de farmacóforo que brinda la IUPAC¹:

"Farmacóforo (patrón farmacofórico): Un farmacóforo es un ensamblaje de características electrónicas y estéricas que es necesario para asegurar las interacciones supramoleculares óptimas con una estructura biológica objetivo específica y para disparar (o bloquear) su respuesta biológica".

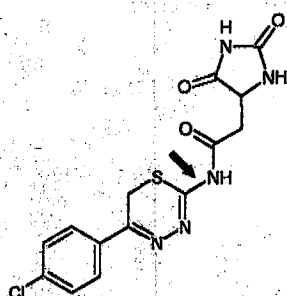
¹ International Union of Pure and Applied Chemistry, Chemistry and Human Health Division, Medicinal Chemistry Section, "Glossary Of Terms Used In Medicinal Chemistry" (IUPAC Recommendations 1998) Prepared for publication by C.G. Wermuth, (Chairman), C.R. Ganellin, P. Lindberg and L.A. Mitscher.

Esto implica que un farmacóforo es un conjunto de propiedades de una molécula que están directamente implicadas en la actividad biológica, las cuales no pueden de ninguna manera ser identificadas a simple vista, sino que requieren un estudio concienzudo de la interacción de la molécula con su compuesto biológico objetivo.

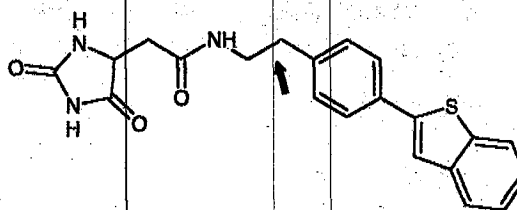
Por lo tanto, la aseveración realizada por el Señor Examinador no es correcta, toda vez que ni el documento D1 ni la presente solicitud revelan un estudio que demuestre cuáles son estas características electrónicas y estéricas que conducen a la selectividad y potencia con respecto a la inhibición de MMP12, por lo que no es posible afirmar cuál es el farmacóforo de ninguna de las moléculas.

Sumado a lo anterior, y tal como se resaltó anteriormente, la selectividad del resaltado compuesto con respecto a MMP12 es muy débil siendo apenas de 2 a 5 veces mayor que para las demás metaloproteasas, contrario a los compuestos de la invención donde la inhibición es más de 500 veces más potente para MMP12 que para el resto de dichas metaloproteasas.

Por otro lado, y tal como lo señala el Señor Examinador, los compuestos de D1 no poseen un grupo puente entre el nitrógeno amídico y el anillo heteroaromático:



Ejemplo 23, D1



Ejemplo 27, presente solicitud

contrario a esto, los compuestos de la invención siempre poseen un grupo puente entre estas dos secciones estructurales de la molécula correspondiente al grupo L de la fórmula (I) de la presente solicitud.

En relación con lo anterior me permito señalar que la persona versada en la materia notaría que existe una gran concentración electrónica en esa sección de la molécula revelada en D1, el grupo amido unido a la tiadiazina, toda vez que existen cuatro heteroátomos a máximo 3 enlaces de distancia entre ellos. Si se tiene en consideración que dentro del campo técnico de la invención es altamente conocido que la interacción de un compuesto con su molécula biológica objetivo se lleva a cabo por diferentes vías, como son las fuerzas electrostáticas, las fuerzas de van der Waals o los puentes de hidrógeno, es claro que la persona versada en la materia no buscaría eliminar este ambiente electrónico introduciendo un puente entre el nitrógeno amídico y el heterociclo, toda vez que supondría que dicho ambiente electrónico particular en la molécula podría tener una influencia significativa en la actividad biológica del compuesto.

Resumiendo todo lo anteriormente expuesto, es evidente que la persona versada en la materia no obtendría de forma obvia la presente solicitud a partir de las enseñanzas del documento D1, toda vez que este no brinda ninguna indicación que conduzca a dicha persona versada en la materia a seleccionar específicamente de este documento los compuestos que poseen un anillo de 2,5-dioxoimidazolidina en su estructura, modificándolos introduciendo un grupo puente entre el nitrógeno amídico y el segundo grupo heterocíclico, y reemplazando dicho grupo heterocíclico por otros con menor número de heteroátomos en el anillo.

Ahora bien, el Señor Examinador asegura que las enseñanzas del documento D2 con respecto a los reemplazos bioisotéricos guiarían a la persona versada en la materia a modificar estructuralmente los compuestos de D1 de la forma particular que sería necesaria para obtener los aquellos que son objeto de la presente solicitud.

Específicamente, el Señor Examinador indica que D2 revela la sustitución de anillos con análogos heterocíclicos, por ejemplo reemplazar benceno, tiofeno y piridina, y el empleo de bioisósteros para el grupo amida o sulfonamida.

En relación con este señalamiento me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que dentro del campo de la química médica es ampliamente reconocido que los reemplazos bioisotéricos no pueden considerarse como "universales" toda vez que dependen de forma significativa del compuesto específico y del modo en que este interactúa con la molécula objetivo.

Esto es claramente señalado por Graham²: *"Note que los bioisósteros no son generales. Ellos son específicos del medicamento y de la proteína con la cual él interactúa. Un bioisótero exitoso en el campo de la química médica puede ser inútil en un campo diferente. Note además que los bioisósteros son diferentes de los isósteros. Es la retención de la actividad biológica importante lo que determina si un grupo es un bioisótero, no su valencia"*.

Es evidente entonces que al depender directamente de la forma de interacción del medicamento con su molécula objetivo, un reemplazo bioisotérico será útil para un sistema específico pero no necesariamente para otro.

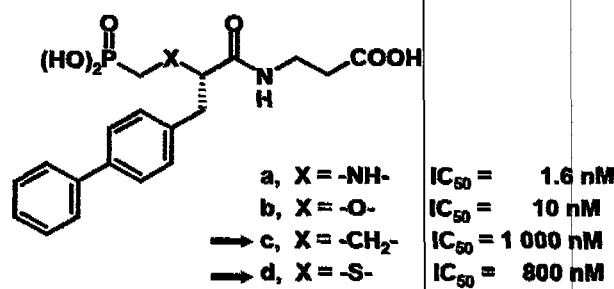
Por ejemplo, es ampliamente conocido dentro del campo técnico que una serie isotérica es -NH-, -CH₂-, -O-, y que el -O- puede a su vez ser reemplazado por -S-. Sin embargo, si la interacción del medicamento con la molécula biológica objetivo se realiza por medio de puentes de hidrógeno en la sección específica de la molécula que es modificada, este tipo de reemplazos podría conducir a una disminución significativa de la actividad.

Para ilustrar este hecho me permito referirme a compuestos probados como inhibidores de neuropeptidasa neutral (NEP 24.11)³, los cuales son mostrados en la siguiente figura. El sólo hecho de reemplazar el grupo amina original por un puente éter disminuye ligeramente la actividad, aún cuando ambos átomos son polares y poseen electrones desapareados que pueden

² Graham L. Patrick "An introduction to Medicinal Chemistry" Oxford University Press, 1999, página 124.

³ Kubinyi, Hugo, "Drug Design Course" Lecture 5, "Hydrogen Bonds and Biological Activities", Sao Paulo 2002. <http://www.kubinyi.de/>

estar disponibles para una interacción con el hidrógeno. Por otro lado la disminución en la actividad es aún más notable cuando se sustituye el grupo amino por un puente metileno, el cual claramente no puede formar puentes de hidrógeno, conduciendo a una disminución significativa de la actividad (casi mil veces menos con respecto a -NH₂- y 100 veces con respecto a -O-). El mismo comportamiento se observa si se sustituye el puente éter por uno de tioéter, toda vez que el átomo de azufre a pesar de ser del mismo grupo en la tabla periódica que el oxígeno, no forma puentes de hidrógeno (razón por la cual el metanotiol es un gas a temperatura ambiente y el metanol es un líquido).



En este sentido, el mismo documento D2 revela ejemplos en los cuales aún cuando se realiza un reemplazo reportado como bioisostérico se obtiene la disminución o pérdida de la actividad del compuesto.

Por ejemplo en la tabla 49 de la página 3171 se muestra una serie de análogos de 2,4,6 trimetoxi anilidas de ácidos grasos que sirven como inhibidores de ACAT, en los cuales se reemplazó el grupo amido por sus bioisósteros reportados en la tabla 48 de ese mismo documento. En esta tabla 49 se observa claramente que únicamente el isóster de urea retiene la actividad inhibitoria ACAT *in vivo*, tal como lo señala D2: "Aparentemente, sustituciones bioisostéricas que poseen tanto funcionalidades de enlace de hidrógeno donador como aceptor son requeridas para mantener una potente actividad inhibitoria como es ilustrado por la tioamida(98d), carbamato(98f) y tiocarbamatos (98g) en la Tabla 49. La localización del enlace de hidrógeno donador y aceptor fue importante para la actividad desde que la amida reversa (98b) fue menos potente que la amida."

En relación con lo anterior me permito resaltar que la Tabla 48 de D2, señalada por el Señor Examinador, indica que un bioisóster del grupo amida sería el grupo -CH₂-NH-. Sin embargo, en la mencionada Tabla 49 de este mismo documento, claramente se observa como para las 2,4,6 trimetoxi anilidas de ácidos grasos este reemplazo conduce a una inactivación del compuesto.

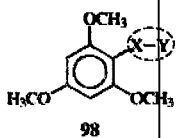


Figure 80.

Table 49. *In Vitro* Activity of Bioisosteric Analogues of 2,4,6-Trimethoxy Anilides of Oleic and Stearic Acid

compound	X	Y	IC ₅₀ ^a (μM)
98a	NHCO	C ₁₇ H ₃₃	0.044
98b	CONH	C ₁₈ H ₃₅	9.4
98c	CH ₂ NH	C ₁₈ H ₃₅	>100
98d	NHCS	C ₁₇ H ₃₃	0.9
98e	NHCONH	n-C ₁₈ H ₃₇	0.9
98f	NHCO ₂	n-C ₁₈ H ₃₇	7.1
98g	NHCOS	n-C ₁₈ H ₃₇	5.7
98h	CH ₂ NHCONH	n-C ₁₈ H ₃₇	>5

^a ACAT inhibition *in vitro* in intestinal microsomes isolated from cholesterol-fed rabbits.

Este hecho claramente demuestra que no es posible predecir el efecto que tendra un reemplazo bioisosterico en una molécula aún cuando exista dentro del estado del arte un reporte que indique la mejora de la actividad biológica de una molécula particular.

Dentro de este marco de ideas es claro que aún cuando la persona versada en la materia escogiera específicamente cierto tipo de estructura de los compuestos revelados en D1 y realizara sobre ellos reemplazos bioisostericos no podra tener certeza de que la molécula resultante tendra actividad como inhibidor de metaloproteinasas, y mucho menos que dicha molécula sera un inhibidor potente y selectivo de MMP12.

Una evidencia claro de esto lo constituye el hecho que reemplazos bioisostericos pequeños, como la sustitución de un solo átomo, pueden producir la total inactivación del compuesto como lo muestra el citado documento D2 en la página 3159 al hacer referencia a los equivalentes de anillo en reemplazos bioisostericos clásicos. Dicho documento en su tabla 28 muestra inhibidores de inosin monofosfato deshidrogenasa en los cuales un reemplazo en el anillo de un solo átomo, un azufre por un oxígeno para obtener un anillo oxazofurina en lugar de un anillo tiazofurina, produce la total inactivación del compuesto. Este mismo reemplazo puede mantener la actividad en otro tipo de compuestos por ejemplo los contenidos en la tabla 27 del mismo documento D2 donde los valores de IC₅₀ para la inhibición de fosfodiesterasa cardiaca son muy similares si se tiene oxígeno o azufre en el anillo.

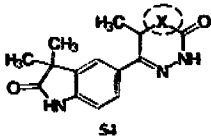


Figure 36.

Table 27. Biochemical Properties of Heterocyclic Indolones

compound	X	IC ₅₀ ^a (M)
54a	-NH-	0.17
54b	-CH ₂ -	0.24
54c	-S-	0.33
54d	-Se-	0.54
54e	-O-	0.96

^a Concentration required to produce 50% inhibition of the sarcoplasmic reticulum bound low-K_m cAMP phosphodiesterase (SR-PDE).

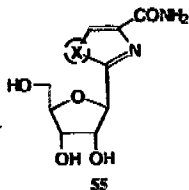


Figure 37.

Table 28. Bioisosteres of 2-β-D-Ribofuranosyl-4-carboxamides

compound	X	antitumor agent	relative activity. IC ₅₀ ^a (M)
55a	-O-	oxazofurin	inactive
55b	-S-	tiazofurin	1.0
55c	-Se-	selenazofurin	0.1

^a Estimated relative potency against P388 and L1210 leukemias. Inactive until a maximum tested concentration of 4 × 10⁻³ M.

En conexión con lo anterior el documento D2 señala que para el caso de las 2-β-D ribofuranosil-4-carboxamidas de la tabla 28 "La oxazofurina pierde la habilidad de inhibir el crecimiento de leucemia murina P388 y L1210, y leucemia humana promielocítica HL 60. Esto puede ser atribuido a la baja basicidad del residuo oxazol comparado con el residuo tiazol de tiazofurina".

Consecuentemente, la persona versada en la materia no podra suponer que si toma como base las estructuras de los compuestos revelados en D1, de manera que siempre está presente un anillo 2,5-dioxoimidazol, introduce un grupo puente entre el nitrogeno amídico y el segundo anillo

de la molécula, y modifica este anillo para que corresponda a otros heterociclos o grupos aromáticos, obtendrá compuestos con alta selectividad y potencia frente a la inhibición de MMP12.

Si dentro de este marco de ideas se tiene en consideración el señalamiento que con respecto a la evaluación del nivel inventivo de una solicitud hace el Manual Andino para el examen de solicitudes de patente, importante publicación preparada por la Secretaria de la Comunidad Andina que si bien no es vinculante si brinda una herramienta valiosa para la unificación de la interpretación y la aplicación de la Decisión 486 dentro de los países miembros de la Comunidad Andina:

"En resumen, el examinador debe plantearse las siguientes preguntas:

- ¿estaba un técnico con conocimientos medios en la materia en condiciones de plantearse el problema?;*
- ¿de resolverlo en la forma en que se reivindica?; y*
- ¿de prever el resultado?*

Si la respuesta es afirmativa en los tres casos, no hay nivel inventivo".⁴

claramente los documentos citados no pueden afectar el nivel inventivo de la solicitud en estudio toda vez que a partir de estos la persona versada en la materia no podría plantearse la necesidad de proveer compuestos potentes y selectivos para la inhibición de MMP12, ni escoger específicamente ciertos compuestos de D1 y modificarlos de la manera necesaria para obtener aquellos que son objeto de la presente solicitud, y mucho menos podría prever que dichos compuestos resultantes de esta selección y modificación serían potentes y selectivos en la inhibición de MMP12.

De otra parte, el Señor Examinador objeta el nivel inventivo de la reivindicación 12, la cual hace referencia al proceso para la preparación del compuesto de fórmula (I), indicando que dicho proceso sería evidente a partir de lo revelado en el documento D1.

Sobre este particular me permito reiterar que, tal como se expuso en mi memorial de 31 de Marzo de 2009, al ser los compuestos de la invención nuevos e inventivos, los procesos por los cuales dichos compuestos son obtenidos comparten estas características, tal como lo considera el Manual Andino para el examen de patentes:

*"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**".⁵ (Resaltado fuera de texto)*

Por lo tanto, la afirmación del Señor Examinador con respecto a que las similitudes en los reactivos del proceso de la reivindicación 12 con respecto a aquellos empleados en el proceso considerado en el estado del arte son suficientes para considerar que no existe un aporte inventivo por parte del solicitante, carece de fundamento.

⁴ Secretaria General de la Comunidad Andina "Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina". Lima, Perú 2004. Página 78.

⁵ Ibid. página 12, ver página 80.

Adicionalmente, me permito resaltar que ese Despacho ha reconocido la novedad de los compuestos de la invención. Dicha novedad implica **que nunca antes se habían sintetizado dichos compuestos**, y por lo tanto la estrategia de síntesis para obtenerlos no era conocida. El experto en síntesis orgánica reconocería que por más que existan similitudes estructurales entre dos compuestos la ruta de síntesis adecuada para obtener uno no necesariamente corresponde a la mejor estrategia para sintetizar el otro.

Teniendo en cuenta lo anterior, a pesar de las similitudes entre los compuestos involucrados en el proceso revelados en la presente solicitud y aquel considerado en D1, no es posible afirmar que dicho proceso carezca de altura inventiva, porque la persona versada en la materia no podría prever que dicha estrategia de síntesis sería efectiva para obtener el compuesto de interés.

Es claro que el inventor parte del estado del arte para realizar su invención, ninguna invención surge de la nada. El experto en síntesis orgánica debe partir de sus conocimientos básicos y del estado del arte para empezar a construir la invención, por ejemplo, partiendo del compuesto objetivo y haciendo un análisis retrosintético que le permite plantear **posibles** estrategias (generalmente más de una) para obtener dicha molécula deseada, que pueden en muchos casos ser similares a las que han sido reportadas para otros compuestos estructuralmente relacionados. Sin embargo, dicho experto reconocería que modificaciones estructurales sobre una molécula pueden variar factores como la solubilidad, la reactividad y la estabilidad de los compuestos, por lo tanto, identificar una ruta sintética como adecuada para la obtención de un compuesto no puede considerarse de ninguna forma obvia, porque al no estar revelado el compuesto en el estado del arte no existe seguridad sobre cual es el mejor camino a seguir para su obtención. Aquí radica el trabajo inventivo que supone seleccionar una ruta de síntesis y comprobar experimentalmente si estos son los pasos adecuados para construir la molécula de interés.

Tal como lo considera el ya mencionado Manual Andino para el examen de solicitudes de patente:

*"Se considera el nivel inventivo como un proceso creativo **cuyos resultados no se deducen del estado de la técnica en forma evidente** para un técnico con conocimientos medios en la materia, en la fecha de presentación de la solicitud o de la prioridad reconocida".⁶ (Resaltado fuera de texto).*

En este sentido, la identificación de una ruta de síntesis adecuada para obtener un compuesto **que nunca antes ha sido sintetizado** no es evidente a partir del estado de la técnica y requiere que el experto en síntesis orgánica lleve a la práctica una posible ruta seleccionada y solucione puntualmente los problemas experimentales que se presenten, modificando con su inventiva la estrategia de síntesis inicialmente planteada hasta lograr resultados satisfactorios.

⁶ *Ibíd.* página 12, ver página 76.

Como consecuencia de todo lo anterior, es evidente que la presente solicitud en su totalidad a todas luces conlleva Nivel Inventivo con respecto al estado del arte más próximo.

5. **CONCLUSIÓN**

Por último me permito resaltar que los argumentos discutidos con respecto a la descripción de la solicitud en estudio establecieron de forma incontrovertible que esta es totalmente clara y suficiente al revelar las 2,5-dioxoimidazolidin-4-ilacetamidas de la invención, y que los ejemplos consignados en dicha descripción son meramente ilustrativos y no constituyen una limitación a la materia objeto de dicha invención.

Sumado a lo anterior, las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio hacen que este sea completamente claro y conciso al reclamar los compuestos objeto de la presente solicitud.

Por otro lado, el análisis realizado con respecto a los documentos D1 y D2 demostró de forma irrefutable que la presente solicitud no podría ser obtenida de manera obvia a partir de dichos documentos toda vez que ninguno de ellos brinda herramientas para seleccionar específicamente una estructura particular de los compuestos de D1 y modificarla para obtener aquellos revelados por la solicitud en estudio, buscando inhibidores potentes y selectivos de MMP12. Consecuentemente la solicitud en estudio conlleva Nivel Inventivo respecto a los citados documentos D1 y D2.

6. Anexo al presente memorial me permito presentar:

- (i) Copia de las páginas 77 a 88 que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio, en el cual se han realizado las modificaciones anteriormente mencionadas;
- (ii) Copia de la portada y la página 124 del documento: Graham L. Patrick "An introduction to Medicinal Chemistry" Oxford University Press, 1999; y
- (iii) Copia de la definición de farmacóforo incluida en International Union of Pure and Applied Chemistry, Chemistry and Human Health Division, Medicinal Chemistry Section, "Glossary Of Terms Used In Medicinal Chemistry" (IUPAC Recommendations 1998) Prepared for publication by C.G. Wermuth, (Chairman), C.R. Ganellin, P. Lindberg and L.A. Mitscher.

LLOREDA & CIA. S. A.

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

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

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

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: 
Identificada (o) con: 
profesional de abogado No.  y tarjeta del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.

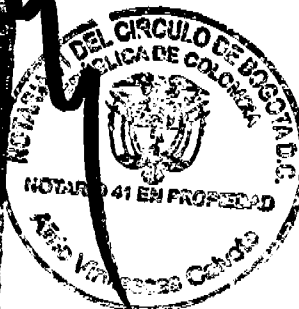
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C.

27 AGO 2009

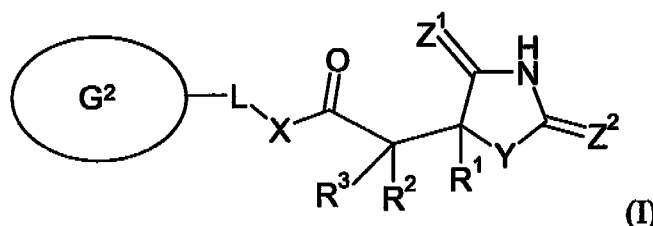
ALICIA LLOREDA RICAURTECIENTE

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;

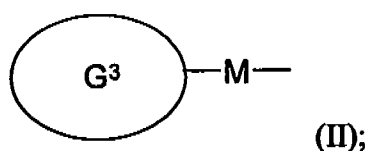
R^4 representa hidrógeno o C_1 - C_4 alquil;

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

L representa $-C(O)CH_2-$, ó $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2$, $-NH-(CH_2)_3-O-$, $-CH(CH_3)-$, $-(CH_2)_2-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-(CH_2)_2-O-CH_2-$ 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 alquileo, 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, diazabiciclo[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; 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≡C-; y

G³ 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.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde X representa un grupo NR⁴.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde R⁴ representa hidrógeno.

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

X representa -NH- o -N(CH₃)-;

Y representa NH;

Z¹ y Z² ambos representan un átomo de oxígeno;

R¹ representa hidrógeno o metil;

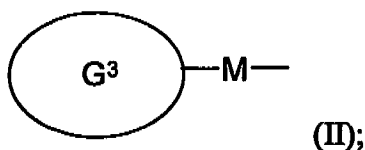
R² representa hidrógeno;

R³ representa hidrógeno;

L representa -C(O)CH₂-, -(CH₂)₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH(OH)-CH(CH₃)-, -CH(OH)CH₂-, -CH(OCH₃)CH₂-, -CH₂-O-(CH₂)₂, 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 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, diazabiciclo[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, 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-iletal)-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-feniletil)-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-feniletil)-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'-(trifluorometoksi)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-metoksi-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'-Metoksi-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'-(trifluorometoksi)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-Metoxi-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-(trifluorometoxi)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)fenoxi]fenil}etil)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-{2-[4-(4-metoxifenoxi)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,

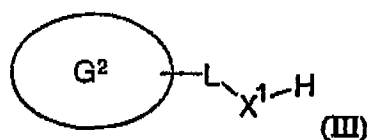
N-{2-[(4-Bromobencil)oxi]etil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

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

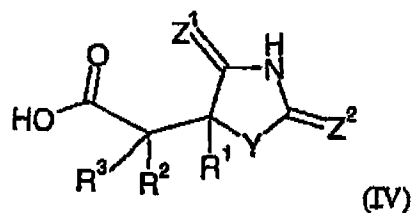
y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

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 adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Graham L.
Patrick

An Introduction to
Medicinal Chemistry

199

An Introduction to ■ Medicinal Chemistry

GRAHAM L. PATRICK

*Department of Chemistry,
Paisley University*

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

200

OXFORD

UNIVERSITY PRESS

Great Clarendon Street, Oxford OX2 6DP

Oxford University Press is a department of the University of Oxford
and furthers the University's aim of excellence in research, scholarship,
and education by publishing worldwide in

Oxford New York

Athens Auckland Bangkok Bogotá Buenos Aires Calcutta
Cape Town Chennai Dar es Salaam Delhi Florence Hong Kong Istanbul
Karachi Kuala Lumpur Madrid Melbourne Mexico City Mumbai
Nairobi Paris São Paulo Singapore Taipei Tokyo Toronto Warsaw

and associated companies in Berlin Ibadan

Oxford is a registered trade mark of Oxford University Press

Published in the United States

by Oxford University Press Inc., New York

© Graham L. Patrick, 1995

First published in 1995

Reprinted 1995, 1997, 1998, 1999

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced,
stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means,
without the prior permission in writing of Oxford University Press.
Within the UK, exceptions are allowed in respect of any fair dealing for the
purpose of research or private study, or criticism or review, as permitted
under the Copyright, Designs and Patents Act, 1988, or in the case
of reprographic reproduction in accordance with the terms of licenses
issued by the Copyright Licensing Agency. Enquiries concerning
reproduction outside those terms and in other countries should be
sent to the Rights Department, Oxford University Press,
at the address above.

This book is sold subject to the condition that it shall not, by way
of trade or otherwise, be lent, re-sold, hired out, or otherwise circulated
without the publisher's prior consent in any form of binding or cover
other than that in which it is published and without a similar condition
including this condition being imposed on the subsequent purchaser

A catalogue record for this book is available from the British Library

Library of Congress Cataloging in Publication Data

Patrick, Graham L.

An introduction to medicinal chemistry / Graham L. Patrick.— 1st ed.

Includes bibliographical references and index.

1. Pharmaceutical chemistry. I. Title

RS403.P38 1995 615/.19dc20 94-24704

ISBN 0 19 855871 6 (Pbk)

Printed in Great Britain on acid-free paper by
The Bath Press, Bath

Pr

This to
interes
someth
chemis

No :
basics

Chaj
effectiv

Chaj
represe
this, it
scheme

The
long hi
randon
wastefi
based c
antiulo
to med

Paisley
June 19

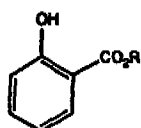


Fig. 8.18

SALICYLIC ACID R = H
ASPIRIN R = Ac

Prodrugs can be used to give a slow release of drugs which would be too toxic to give directly. Propiotaldehyde is useful in the aversion therapy of alcohol, but is not used itself since it is an irritant. However, the prodrug pargylene can be converted to propiotaldehyde by enzymes in the liver (Fig. 8.19).

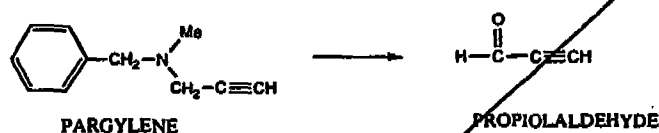


Fig. 8.19 Pargylene as a prodrug for propiotaldehyde.

An extension of this tactic is to design a prodrug such that it is converted to the active drug at the target site itself. If this can be achieved successfully, it will greatly reduce the side-effects of highly toxic drugs such as the anticancer agents. Cyclophosphamide is a successful anticancer drug which is not toxic itself, but which is converted in several steps to the toxic phosphoramidate mustard (Fig. 8.20). This is a strong alkylating agent which will alkylate a cell's DNA and thus kill the cell. Since there is a high level of phosphoramidase enzyme in some tumour cells, it was hoped that the drug could be directed selectively against these cells. Some selectivity has indeed been observed and it is hoped that complete selectivity can eventually be achieved.

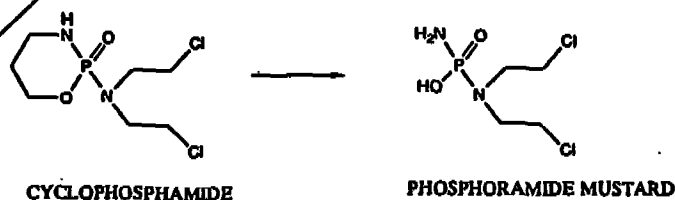


Fig. 8.20

8.3.6 Bioisosteres

A bioisostere is a chemical group which can replace another chemical group without affecting biological activity.

Many peptides and polypeptides are chemical messengers in the body, yet using such compounds as medicines is impractical since the body's own digestive enzymes can hydrolyse the peptide links. One answer to the problem has been to replace the peptide bond with another functional group which is stable to these hydrolytic enzymes. For example, a peptide bond might be replaced with a double bond. If the compound retains activity, then the double bond represents a bioisostere for the peptide link *in this particular case*. Note that bioisosteres are not general. They are specific for the drug and the protein with which it interacts. A successful bioisostere in one field of medicinal chemistry may be useless in a different field. Note also that bioisosteres are different from isosteres. It is the retention of important biological activity which determines whether a group is a bioisostere, not the valency.

An example of how bioisosteric groups have been used successfully is provided by the cholinergic drug bethanechol described in Chapter 11.

8.3.7 'Sentry' drugs—synergism

In this approach, a second drug is administered along with the drug which is 'going into action'. The role of the second drug is to guard or assist the principal drug. Usually, the second drug is an antagonist of an enzyme which metabolizes the principal drug.

For example, clavulanic acid inhibits the enzyme β -lactamase and is therefore able to protect penicillins which are labile to that particular enzyme (Chapter 10).

Another example is to be found in the drug therapy of Parkinson's disease. The use of L-dopa (levodopa) as a prodrug for dopamine has already been described. However, to be effective, large doses of L-dopa (3–8 g per day) are required, and over a period of time these dose levels lead to side-effects such as nausea and vomiting. L-Dopa is susceptible to the enzyme dopa decarboxylase and as a result, much of the L-dopa administered is decarboxylated to L-dopamine before it reaches the central nervous system (Fig. 8.21).

As stated earlier, dopamine is unable to cross the blood–brain barrier. As a result, an excess of dopamine builds up in the peripheral blood supply and this is what leads to the nausea and vomiting side-effects.

If an antagonist was administered to dopa decarboxylase, then it would inhibit the decarboxylation of L-dopa and less would be required. The drug carbidopa has been

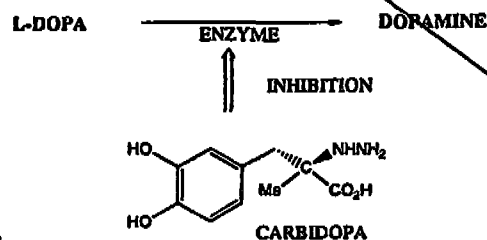


Fig. 8.21 Inhibition of L-dopa decarboxylation.

used
mor
moi
can
A
enz

pro
the

8.3

A n
ratl
sys
am
acti

Fig

gro
Th
cel
eff

wt
su
ap

I to X

Continue from terms starting with A to H.

Contents

IND, Intrinsic activity, Inverse agonist, Isosteres, Latentiated drug See Drug Latentiation., Lead discovery, Lead generation, Lead optimization, Lipophilicity, Medicinal chemistry, Metabolism, Metabolite, Me-too drug, Molecular graphics, Molecular modeling, Mutagen, Mutual prodrug, NCE See New Chemical Entity., NDA, New Chemical Entity., Non-classical isostere See Bioisostere., Nucleic acid, Nucleoside, Nucleotide, Oligonucleotide, Oncogene, Orphan drug, Partial agonist, Pattern recognition, Peptidomimetic, Peptoid, Pfeiffer's rule, Pharmacokinetics, Pharmacophore (pharmacophoric pattern), Pharmacophoric descriptors, Placebo, Potency, Prodrug, QSAR See Quantitative Structure-Activity Relationships, Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR), Receptor, Receptor mapping, Second messenger, Site-specific delivery, Soft drug, SPC See Structure-property correlations, Structure-activity relationship (SAR), Structure-based design, Structure-property correlations (SPC), Systemic, Teratogen, Three-dimensional Quantitative Structure-Activity Relationship (3D-QSAR)., Topliss tree, Transition-state analog, Xenobiotic

IND

Abbreviation for **Investigational New Drug**.

Intrinsic activity

Intrinsic activity is the maximal stimulatory response induced by a compound in relation to that of a given reference compound (See also **Partial agonist**)

This term has evolved with common usage. It was introduced by Ariëns as a proportionality factor between tissue response and **receptor** occupancy. The numerical value of **intrinsic activity** (α) could range from unity (for full **agonists**, i.e., **agonist** inducing the tissue maximal response) to zero (for **antagonists**), the fractional values within this range denoting **partial agonists**. Ariëns' original definition equates the molecular nature of α to maximal response only when response is a linear function of **receptor** occupancy. This function has been verified. Thus, **intrinsic activity**, which is a **drug** and tissue parameter, cannot be used as a characteristic **drug** parameter for classification of **drugs** or **drug receptors**. For this purpose, a proportionality factor derived by null methods, namely, relative **efficacy**, should be used. Finally, "intrinsic activity" should not be used instead of "intrinsic efficacy". A "partial agonist" should be termed "agonist with intermediate intrinsic efficacy" in a given tissue.

Inverse agonist

An **inverse agonist** is a **drug** which acts at the same **receptor** as that of an **agonist**, yet produces an opposite effect. Also called negative **antagonists**.

Isosteres

Isosteres are molecules or ions of similar size containing the same number of atoms and valence electrons, e.g., O^{2-} , F^- , Ne (See also **Bioisostere**).

Latentiated drug

See **Drug Latentiation**.

Lead discovery

Oncogene***

An **oncogene** is a normal cellular gene which, when inappropriately expressed or mutated, can transform eukaryotic cells into tumour cells.

Orphan drug

An **orphan drug** is a **drug** for the treatment of a rare disease for which reasonable recovery of the sponsoring firm's research and development expenditure is not expected within a reasonable time. The term is also used to describe substances intended for such uses.

Partial agonist

A **partial agonist** is an **agonist** which is unable to induce maximal activation of a **receptor** population, regardless of the amount of **drug** applied (See also **Intrinsic activity**).

Pattern recognition**

Pattern recognition is the identification of patterns in large data sets using appropriate mathematical methodologies.

Peptidomimetic

A **peptidomimetic** is a compound containing non-peptidic structural elements that is capable of mimicking or antagonizing the biological action(s) of a natural parent peptide. A peptidomimetic does no longer have classical peptide characteristics such as enzymatically scissile peptidic bonds. (See also **peptoids**).

Peptoid

A **peptoid** is a **peptidomimetic** that results from the oligomeric assembly of N-substituted glycines.

Pfeiffer's rule

Pfeiffer's rule states that in a series of chiral compounds the **eutismic ratio** increases with increasing **potency** of the **eutomer**.

Pharmacokinetics***

Pharmacokinetics refers to the study of absorption, distribution, **metabolism** and excretion (**ADME**) of bioactive compounds in a higher organism. (See also **Drug disposition**).

Pharmacophore (pharmacophoric pattern)

A **pharmacophore** is the ensemble of steric and electronic features that is necessary to ensure the optimal supramolecular interactions with a specific biological target structure and to trigger (or to block) its biological response.

A **pharmacophore** does not represent a real molecule or a real association of functional groups, but a purely abstract concept that accounts for the common molecular interaction capacities of a group of compounds towards their target structure. The **pharmacophore** can be considered as the largest common denominator shared by a set of active molecules. This definition discards a misuse often found in the **medicinal chemistry** literature which consists of naming as **pharmacophores** simple chemical functionalities such as guanidines, sulfonamides or dihydroimidazoles (formerly imidazolines), or typical structural skeletons such as flavones, phenothiazines, prostaglandins or steroids.

Pharmacophoric descriptors

Pharmacophoric descriptors are used to define a **pharmacophore**, including H-bonding, hydrophobic and electrostatic interaction sites, defined by atoms, ring centers and virtual points.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 05-016425

Clasificación Internacional (IPC): C07D 233/78, A61K 31/4166, 31/165

Concepto Técnico No: 0291

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 48 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

Folios 186 a 197 modificadas

Prioridad:

Folios: 01

27/08/2002, SE, 0202539-3

Respuesta del solicitante:

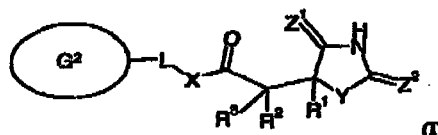
Folios 144 a 150, Folios 179 a 185

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)

La descripción cumple con el requisito de claridad o comprensión de acuerdo al art. 28 de la Decisión 486.

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Realizadas las modificaciones por el solicitante al capítulo reivindicatorio, se encuentra que es claro y conciso y está lo suficientemente sustentado por la descripción, cumpliendo con el requisito de claridad, concisión y sustento en la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486.

4. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

La solicitud presentada cumple con el requisito de unidad de invención.

5. No es una invención (artículo 15 D 486 literal a)-f))

El capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante corresponde a una invención.

6. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d))

El capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, es patentable.

7. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

El capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, es patentable.

8. Análisis de la(s) Oposición(es): (artículo 43 D. 486):

No se presentaron oposiciones durante el estudio de patentabilidad de la solicitud presentada

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, no se encontraron documentos que divulguen los compuestos de la solicitud presentada

8. Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (artículo 16 D486)

Los compuestos presentados y su proceso de preparación en la solicitud presentada se consideran novedosos de acuerdo con las enseñanzas del estado de la técnica, por la sustitución realizada del anillo de tiadiazina por un anillo fenilo y la adición de un grupo puente entre las dos secciones estructurales correspondiente al grupo L de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1.

207
207

Nivel Inventivo (Art18 D486)

No se encontró dentro del estado de la técnica, tal como lo estipulado en el numeral 9, documento alguno que afecte el nivel inventivo.

La solicitud presentada posee nivel inventivo pues el solicitante resuelve el problema de obtener compuestos 2,5-dioxoimidazolin-4ilacetamidas y sus análogos como inhibidores de metaloproteinasa MMP12; las sustituciones nuevas no son obvias para el experto en la materia porque el análisis comparativo sobre el efecto inhibidor de metaloproteinasa (Folio 108), evidencia un efecto técnico superior e inesperado; con una potencia superior frente a los previamente divulgados en el estado de la técnica.

El problema técnico planteado en esta solicitud como obtener compuestos 2,5-dioxoimidazolin-4ilacetamidas y sus análogos como inhibidores de metaloproteinasa; no sería solucionado fácilmente por el Experto en la Materia y queda plenamente resuelto en la solicitud presentada, demostrando que posee nivel inventivo de acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486.

12. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 a 7 (folios: 186-197).

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TÉCNICO No. 0291	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
---------------------------	---