

99

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-129228- -00003-0000

Fecha: 2010-05-19 16:36:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 8

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COM

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S.

Re: P1.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPUESTOS NOVEDOSOS DERIVADOS DE HIDANTOINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES OBSTRUCTIVAS DE LAS VIAS AÉREAS".-Clase C07D 401/14.- Expediente número 06-129.228-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 19 de Febrero de 2010.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **274**, en relación con la claridad del capítulo reivindicatorio, las excepciones a la patentabilidad, la presencia de reivindicaciones relativas a usos y el requisito de novedad, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES**

En primer lugar, el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **274** objeta la claridad del capítulo reivindicatorio presentado actualmente.

En este sentido, señala el señor Examinador que:

"... La reivindicación 12 caracteriza inadecuadamente un compuesto por su uso en terapia, ya que un compuesto debe caracterizarse por su fórmula o estructura química. ..."

Frente a este particular, me permito señalar que con el ánimo de superar la presente objeción, **el solicitante ha decidido cancelar la reivindicación 12**, con lo que dicha objeción se entiende plenamente superada.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

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

Con relación a lo anterior, me permito señalar que **las reivindicaciones 13 y 14 han sido canceladas**, razón por la que ya no hacen parte de la materia de la presente invención y cualquier objeción presentada al respecto se entiende superada.

Consecuentemente, el capítulo reivindicatorio modificado es claro y conciso al reclamar los derivados de hidantoina que son útiles en el tratamiento de enfermedades obstructivas de las vías aéreas que son objeto de la presente solicitud, y por lo tanto cumple a cabalidad con lo preceptuado en los Artículos 14, 20, 21 y 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

6. **OBJECIÓN DE FALTA DE NOVEDAD**

Ahora bien, el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **274** manifiesta que el objeto de la presente solicitud carece de novedad con base en las enseñanzas del documento WO 02/074767 "*Metalloproteinase Inhibitors*" (**D1**).

En conexión con lo anterior, el señor Examinador presenta en su Concepto Técnico un cuadro en el que compara la estructura química de los compuestos revelados en la presente solicitud y aquellos divulgados en el mencionado documento D1, luego de lo cual concluye que los compuestos de fórmula (I), las composiciones que los contienen y los procesos para su obtención, no son nuevos.

Visto lo anterior y con el ánimo de demostrar el inequívoco carácter novedoso de la materia revelada en la presente invención frente al documento D1, a continuación me permito presentar un análisis técnico comparativo entre las enseñanzas de dichas anterioridades y la materia revelada en la presente invención:

En términos generales, el documento D1 revela compuestos útiles en la inhibición de la actividad de las enzimas metaloproteinasas y las composiciones farmacéuticas que los contienen. Las metaloproteinasas comprenden una superfamilia de proteinasas (enzimas) que se cree que están involucradas en una gran cantidad de enfermedades relacionadas con procesos fisiológicos. Entre dichos procesos se cuenta la renovación de los tejidos, el desarrollo embrionario, la formación de huesos y la renovación del útero después de la menstruación.

De conformidad con lo anterior, los inventores reportan que dichos compuestos son útiles en el tratamiento de diversas enfermedades como por ejemplo: inflamación de las articulaciones (especialmente artritis reumatoidea, osteoartritis y gota), inflamación del tracto gastrointestinal (especialmente enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerativa y gastritis), inflamación de la piel (especialmente psoriasis, eczema, dermatitis); metástasis tumoral o invasiva; enfermedades

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

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

Siguiendo con la misma línea de argumentación, me permito ahora referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a la Novedad de una solicitud de patente ¹:

"... Se aclara, que la novedad no es un requisito que deban cumplir todos y cada uno de los componentes que conforman una invención, pudiendo incluso ser conocidos algunos o todos de tales componentes, si combinados entre ellos dan lugar a un objeto o a un procedimiento desconocido anteriormente ya que toda innovación requiere aplicar conocimientos y objetos previamente creados o descubiertos por la humanidad, los cuales constituirán la 'materia prima' para desarrollar un nuevo producto o procedimiento. ..."

Para el caso que nos ocupa, es evidente que a pesar del hecho que algunos de los elementos constitutivos de la solicitud en cuestión son mencionados de forma separada dentro de las enseñanzas de D1, es evidente que **dicho documento no revela de manera explícita ninguna de las estructuras que son objeto de la presente invención**, por lo tanto la combinación específica de tales características que brinda la solicitud que se encuentra actualmente en trámite no está anticipada por las enseñanzas de D1.

Si a la luz de este hecho se tiene en consideración el señalamiento que con respecto a la novedad 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 brinda una herramienta valiosa para la unificación de la interpretación y la aplicación de la Decisión Andina 486 de 2000 dentro de los países miembros de la Comunidad Andina:

"... Una descripción específica afecta la novedad de una general, pero no a la inversa. ..." ²

"... Una fórmula general no destruye la novedad de un compuesto o un subgrupo de compuestos incluidos en ella. Compuestos específicos en un documento destruyen la novedad de una fórmula general ..." ³ (resaltado fuera del texto)

Y también se tiene en cuenta que dentro de los ejemplos reportados en el documento D1 no se revela explícitamente ninguna molécula que esté comprendida dentro del alcance de la presente solicitud, ni tampoco se señala específicamente la actividad anti MMP12 ó anti MMP 9 de las posibles realizaciones reveladas en el ya mencionado documento D1, **se demuestra que la materia técnica divulgada en la solicitud de patente en cuestión presenta un incuestionable carácter novedoso con respecto a las enseñanzas del documento D1.**

¹ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 089-IP-2008

² Ibid; página 8; ver página 64.

³ Ibid. página 8, ver página 71.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

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

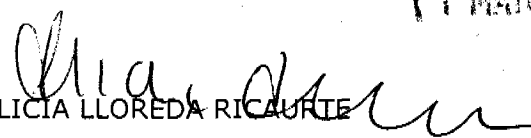
Señor Superintendente,

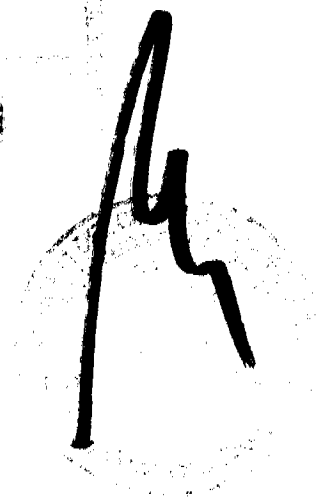

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

SE MARCHA AL VISTO DE LA SOLICITUD DE PATENTE DE ALICIA LLOREDA RICAURTE. C.C. No. 39.690.713 de Usaquén. T. P. 53.215.

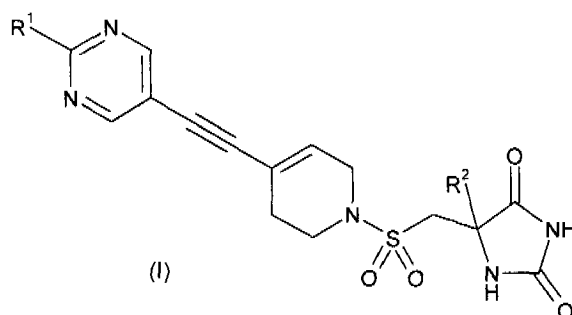
11 MAYO 2010


ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



REIVINDICACIONES

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



en donde

R^1 representa un grupo alquilo C_{1-2} , ciclopropilo, OCH_3 , SCH_3 o OCF_3 ; estando dicho grupo alquilo o ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; y

R^2 representa un grupo alquilo C_{1-3} .

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 representa un grupo alquilo C_{1-2} o ciclopropilo; estando dicho grupo alquilo o ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R^1 representa un grupo alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido además con uno o más átomos de flúor.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^1 representa CF_3 .

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R^1 representa un grupo ciclopropilo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^2 representa un grupo metilo o etilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R^2 representa un grupo metilo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que comprende:

(5S)-5-([4-[(2-ciclopropilpirimidin-5-il)etnil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]sulfonil)metil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona;

(5S)-5-metil-5-([4-[[2-(metiltio)pirimidin-5-il]etnil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]sulfonil)metil)imidazolidina-2,4-diona;

(5S)-5-metil-5-([4-[[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etnil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]sulfonil)metil)imidazolidina-2,4-diona;

(5S)-5-metil-5-([4-[(2-metilpirimidin-5-il)etnil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]sulfonil)metil)imidazolidina-2,4-diona;

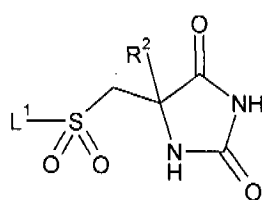
(5S)-5-([4-[(2-etilpirimidin-5-il)etnil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]sulfonil)metil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona;

(5S)-5-([4-[(2-metoxipirimidin-5-il)etnil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]sulfonil)metil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

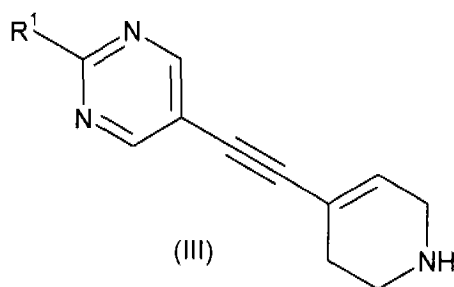
9. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se definió en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de mismo que comprende:

a) La reacción de un compuesto de fórmula (II)



(II)

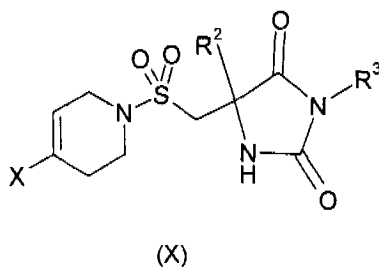
En donde R^2 es como se ha definido para la fórmula (I) y L^1 representa un grupo saliente, con un compuesto de formula (III) (o una sal del mismo)



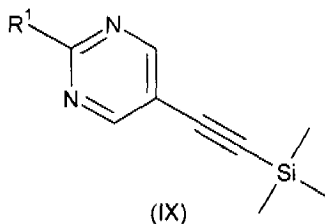
(III)

En donde R^1 es como se ha definido para la fórmula (I); o

b) La reacción de un compuesto de fórmula (X)

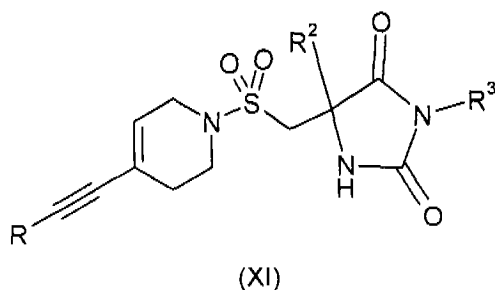


En donde R^2 es como se ha definido para la fórmula (I), R^3 es H o un grupo protector apropiado y X es un grupo saliente tal como un haluro o triflato, con un compuesto acetilénico de fórmula (IX)

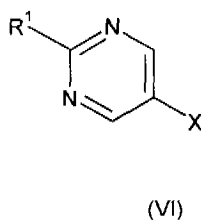


En donde R^1 es como se ha definido para la fórmula (I); o

c) La reacción un compuesto de fórmula (XI)



en donde R representa H o trimetilsililo, R^2 es como se ha definido para la fórmula (I) y R^3 representa H o un grupo protector adecuado; con un haluro de arilo o un triflato de fórmula (VI)



En donde R^1 es como se ha definido para la fórmula (I) y X representa un haluro o un triflato;

y opcionalmente formar posteriormente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

11. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica tal como se reivindica en la reivindicación 10, que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es: (5S)-5-({[4-[(2-ciclopirimidin-5-il)etinil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]sulfonil}metil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Metalloproteinase inhibitors

The present invention relates to compounds useful in the inhibition of metalloproteinases and in particular to pharmaceutical compositions comprising these, as well as their use.

The compounds of this invention are inhibitors of one or more metalloproteinase enzymes. Metalloproteinases are a superfamily of proteinases (enzymes) whose numbers in recent years have increased dramatically. Based on structural and functional considerations these enzymes have been classified into families and subfamilies as described in N.M. Hooper (1994) FEBS Letters 354:1-6. Examples of metalloproteinases include the matrix metalloproteinases (MMPs) such as the collagenases (MMP1, MMP8, MMP13), the gelatinases (MMP2, MMP9), the stromelysins (MMP3, MMP10, MMP11), matrilysin (MMP7), metalloelastase (MMP12), enamelysin (MMP19), the MT-MMPs (MMP14, MMP15, MMP16, MMP17); the reprolysin or adamalysin or MDC family which includes the secretases and sheddases such as TNF converting enzymes (ADAM10 and TACE); the astacin family which include enzymes such as procollagen processing proteinase (PCP); and other metalloproteinases such as aggrecanase, the endothelin converting enzyme family and the angiotensin converting enzyme family.

Metalloproteinases are believed to be important in a plethora of physiological disease processes that involve tissue remodelling such as embryonic development, bone formation and uterine remodelling during menstruation. This is based on the ability of the metalloproteinases to cleave a broad range of matrix substrates such as collagen, proteoglycan and fibronectin. Metalloproteinases are also believed to be important in the processing, or secretion, of biological important cell mediators, such as tumour necrosis factor (TNF); and the post translational proteolysis processing, or shedding, of biologically important membrane proteins, such as the low affinity IgE receptor CD23 (for a more complete list see N. M. Hooper *et al.*, (1997) Biochem J. 321:265-279).

Metalloproteinases have been associated with many diseases or conditions. Inhibition of the activity of one or more metalloproteinases may well be of benefit in these diseases

Each exemplified compound represents a particular and independent aspect of the invention.

Where optically active centres exist in the compounds of the invention, we disclose all individual optically active forms and combinations of these as individual specific
5 embodiments of the invention, as well as their corresponding racemates. Racemates may be separated into individual optically active forms using known procedures (cf. Advanced Organic Chemistry: 3rd Edition: author J March, p104-107) including for example the formation of diastereomeric derivatives having convenient optically active auxiliary species followed by separation and then cleavage of the auxiliary species.

10 It will be appreciated that the compounds according to the invention may contain one or more asymmetrically substituted carbon atoms. The presence of one or more of these asymmetric centres (chiral centres) in a compound of the invention can give rise to stereoisomers, and in each case the invention is to be understood to extend to all such stereoisomers, including enantiomers and diastereomers, and mixtures including racemic
15 mixtures thereof.

Where tautomers exist in the compounds of the invention, we disclose all individual tautomeric forms and combinations of these as individual specific embodiments of the invention.

As previously outlined the compounds of the invention are metalloproteinase
20 inhibitors, in particular they are inhibitors of MMP12. Each of the above indications for the compounds of the the invention represents an independent and particular embodiment of the invention.

Certain compounds of the invention are of particular use as inhibitors of MMP13 and/or MMP9 and/or MMP8 and/or MMP3.

25 Compounds of the invention show a favourable selectivity profile. Whilst we do not wish to be bound by theoretical considerations, the compounds of the invention are believed to show selective inhibition for any one of the above indications relative to any MMP1 inhibitory activity, by way of non-limiting example they may show 100-1000 fold selectivity over any MMP1 inhibitory activity.

30 The compounds of the invention may be provided as pharmaceutically acceptable salts. These include acid addition salts such as hydrochloride, hydrobromide, citrate and

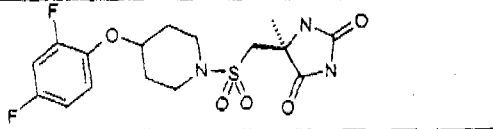
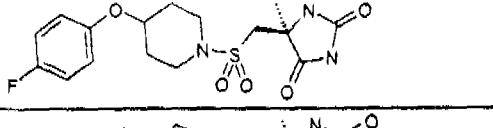
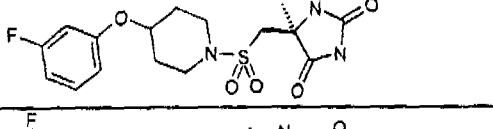
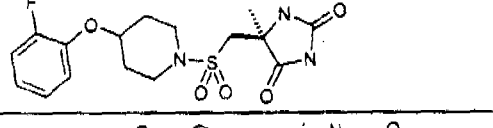
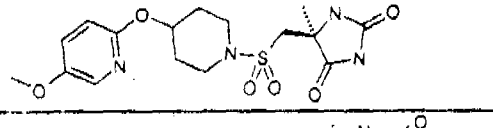
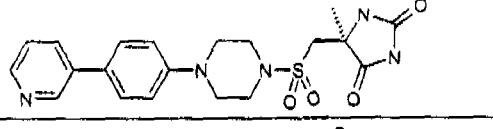
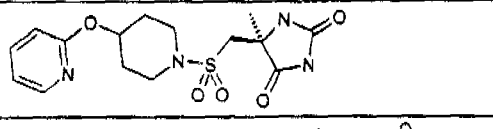
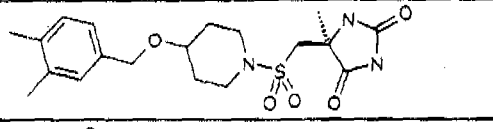
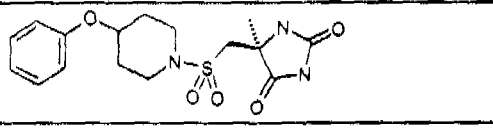
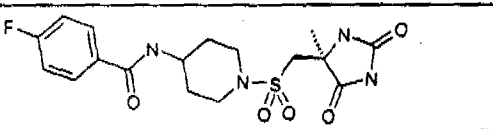
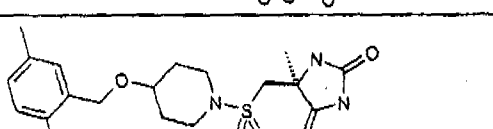
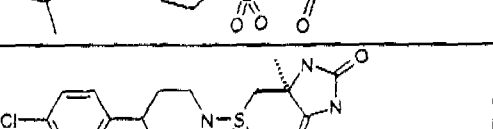
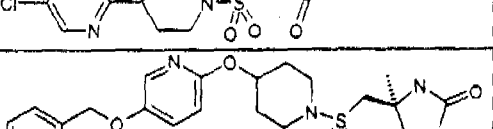
The pharmaceutical compositions of this invention will normally be administered to humans so that, for example, a daily dose of 0.5 to 75 mg/kg body weight (and preferably of 0.5 to 30 mg/kg body weight) is received. This daily dose may be given in divided doses as necessary, the precise amount of the compound received and the route of administration depending on the weight, age and sex of the patient being treated and on the particular disease or condition being treated according to principles known in the art.

Typically unit dosage forms will contain about 1 mg to 500 mg of a compound of this invention.

Therefore in a further aspect, we provide a compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable ester thereof for use in a method of therapeutic treatment of the human or animal body or for use as a therapeutic agent. We disclose use in the treatment of a disease or condition mediated by one or more metalloproteinase enzymes. In particular we disclose use in the treatment of a disease or condition mediated by MMP12 and/or MMP13 and/or MMP9 and/or MMP8 and/or MMP3; especially use in the treatment of a disease or condition mediated by MMP12 or MMP9; most especially use in the treatment of a disease or condition mediated by MMP12.

In particular we provide a compound of the formula II, IIa or IIb or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof for use in a method of therapeutic treatment of the human or animal body or for use as a therapeutic agent (such as use in the treatment of a disease or condition mediated by MMP12 and/or MMP13 and/or MMP9 and/or MMP8 and/or MMP3; especially MMP12 or MMP9; most especially MMP12).

In yet a further aspect we provide a method of treating a metalloproteinase mediated disease or condition which comprises administering to a warm-blooded animal a therapeutically effective amount of a compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof. We also disclose the use of a compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable precursor thereof in the preparation of a medicament for use in the treatment of a disease or condition mediated by one or more metalloproteinase enzymes.

	m/z 404 (MH+)
	m/z 386 (MH+)
	m/z 386 (MH+)
	m/z 386 (MH+)
	m/z 399 (MH+)
	m/z 430 (MH+)
	m/z 369 (MH+)
	m/z 410 (MH+)
	m/z 368 (MH+)
	m/z 413 (MH+)
	m/z 410 (MH+)
	m/z 387 (MH+)
	m/z 475 (MH+)

(1) (5S)-5-methyl-5-([4-[(4-methylphenyl)ethynyl]-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl]sulfonyl)methylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 388 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 7.32 (2 H, d); 7.19 (2 H, d); 6.17 (1 H, br s); 3.80 (2 H, d); 3.52, 3.39 (1 H each, ABq, J=14.8 Hz); 3.29 (2 H, t); 2.39-2.32 (2 H, m); 2.30 (3 H, s); 1.32 (3 H, s).

(2) (5S)-5-([4-[(4-chlorophenyl)ethynyl]-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl]sulfonyl)methyl-5-methylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 408 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 7.54-7.38 (4 H, m); 6.23 (1 H, br s); 3.87-3.76 (2 H, m); 3.53, 3.41 (1 H each, ABq, J=14.9 Hz); 3.34-2.25 (2 H, m); 2.42-2.29 (2 H, m); 1.32 (3 H, s).

(3) (5S)-5-[4-(3,4-Dichloro-phenoxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-methylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z (APCI) m/z 436.1 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.53 (1 H, d, J=9.2 Hz); 7.31 (1 H, d, J=2.9 Hz); 7.02 (1 H, dd, J=9.2, 2.9 Hz); 4.65-4.57 (1 H, m); 3.51, 3.34 (1 H each, ABq, J=15.2 Hz); 3.39-3.27 (2 H, m); 3.17-3.08 (2 H, m); 2.00-1.90 (2 H, m); 1.75-1.65 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

(4) (5S)-5-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-methylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 403.3 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1 H, s); 8.20 (1 H, d, J=2.7 Hz); 7.81 (1 H, dd, J=8.7, 2.7 Hz); 6.87 (1 H, d, J=2.7 Hz); 5.16-5.03 (1 H, m); 3.52, 3.35 (1 H each, ABq, J=15.0 Hz); 3.43-3.28 (2 H, m); 3.19-3.07 (2 H, m); 2.08-1.95 (2 H, m); 1.80-1.65 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

112

112

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
/ ALICIA LLORED A RICAURTE

ASUNTO	Radicación	06-129228
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	411
	Oficio	
	Folios	011

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☒

Cap. I

☒

Cap. II

☐

No. Sol. Internacional

PCT/SE2005/001092

Fecha de Presentación Interna.

04-07-2005

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

1. Documentos estudiados

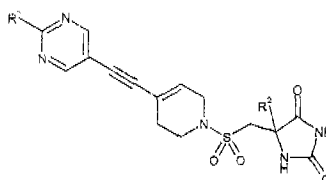
Descripción:	Folios 27-61	como se radicó inicialmente
Reivindicaciones:	Folios 62-66	como se radicó inicialmente
	Folios 103-106	como se radicó el 19-05-2010
Prioridad:	Folio 1	SE, 0401762-0, 05-07-2004
Respuesta del solicitante:	Folios 99-102	como se radicó el 19-05-2010

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: COMPUESTOS NOVEDOSOS DERIVADOS DE HIDANTOINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES OBSTRUCTIVAS DE LAS VIAS AÉREAS (folio 1)

El problema técnico planteado en la solicitud está relacionado con la necesidad de obtener nuevos compuestos derivados de hidantoína como inhibidores de MMP (enzimas metaloproteinasas), útiles en condiciones respiratorias como asma, epoc, rinitis, entre otras (folio 28, 32 y 36; pág. 2, 6 y 10).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona en: Reivindicaciones 1-8 y 12: un compuesto de fórmula (I) ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



(I)

Reivindicación 9: un proceso para la preparación de un compuesto de formula (I).

Reivindicación 10: una composición farmacéutica que comprende un compuesto de formula (I) en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables.

Reivindicación 11: un proceso para preparar la composición farmacéutica de la reivindicación 10.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC): C07D401/14, A61K31/506, A61P11/00.

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la que se reivindica prioridad es 05-07-2004, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO02074767	Metalloproteinase inhibitors	26-09-2002

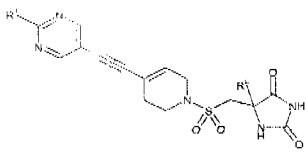
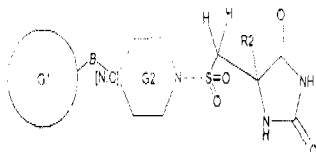
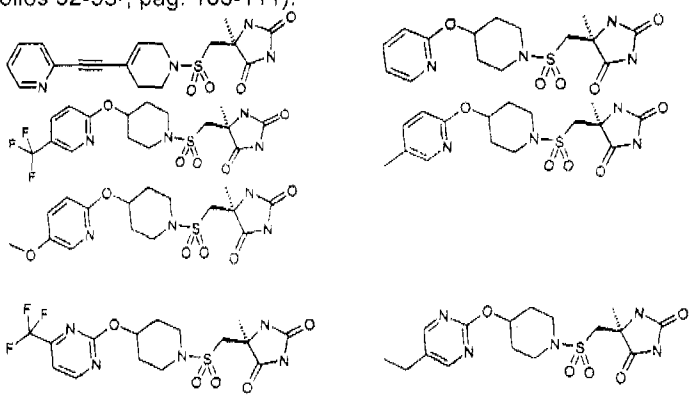
Anterioridad **D1** en folios 74-93.

D1 se refiere a compuestos inhibidores de metaloproteinasas de formula (I), especialmente como inhibidores de MMP12 y composiciones farmacéuticas que los comprenden (folios 74, 107; portada, pág. 1)

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

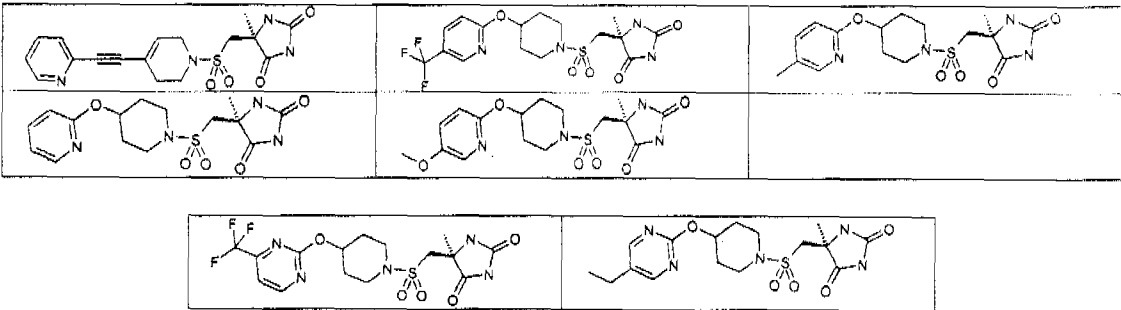
- Se solicita en las 1-8 y 12, un compuesto de fórmula (I) ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y en la 10 una composición farmacéutica que lo contiene en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables.

SOLICITUD	D1
Un compuesto de fórmula (I)  con radicales R¹ y R² según capítulo reivindicatorio.	Un compuesto de formula IIb (folios 77-81; pág. 15-19)  IIb G2: heterocicloalquilo como piperidina ó 3,6-dihidro-2H-piridinilo G1: un heteroarilo: piridilo ó pirimidinilo, opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo, -CF₃, alcoxi, haloalcoxi ó alquilio B: O ó alquiniloC₂ R2: alquiloC₁₋₆ Ejemplificando compuestos de formula IIb donde: G2: piperidina ó 3,6-dihidro-2H-piridinilo B: O ó etinilo y G1:piridilo ó pirimidinilo, opc. sustituidos por alquilo, alcoxi ó -CF₃ (folios 92-93-, pág. 109-111):  Enseñando así que una opción de los compuestos de formula IIb es donde B: alquiniloC₂ y G: pirimidinilo sustituido por alquilo, -CF₃, alcoxi, haloalcoxi ó alquilio.

D1 enseña un compuesto de formula IIb que ya incluye el compuesto de formula (I) solicitado, tal como se muestra en el cuadro comparativo. Por consiguiente, la materia solicitada (un compuesto de formula (I) y composiciones farmacéuticas que lo contienen) no cumple el requisito de novedad.

D1 divulga un compuesto inhibidor de metaloproteinasas derivado de hidantoína de formula IIb tal como se muestra arriba en el cuadro comparativo y composiciones farmacéuticas que lo contienen; ejemplificando compuestos de tal formula donde:

G2: piperidina ó 3,6-dihidro-2H-piridinilo; B: O ó etinilo y G1:piridilo ó pirimidinilo, opc. sustituidos por alquilo, alcoxi ó -CF₃



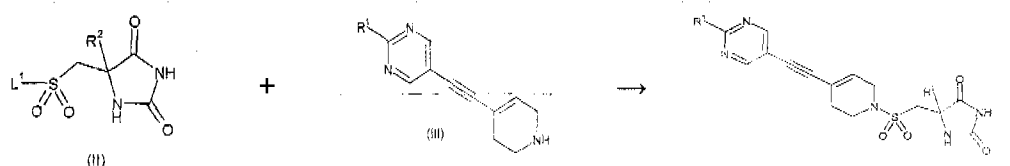
Así, la solicitud se diferencia de D1 en que presenta específicamente que el anillo de 3,6-dihidro-2H-piridinilo está sustituido por pirimidinil-etinilo, mientras que en D1 se encuentra sustituida por piridinil-etinilo (G1: piridinilo y B: etinilo).

El efecto técnico de tal diferencia es que el compuesto derivado de hidantoína de formula I reclamado presenta actividad como inhibidor de MMP (enzimas metaloproteinasas), y por tanto es útil en condiciones respiratorias como asma, epoc, rinitis, entre otras (folio 28, 32 y 36; pág. 2, 6 y 10).

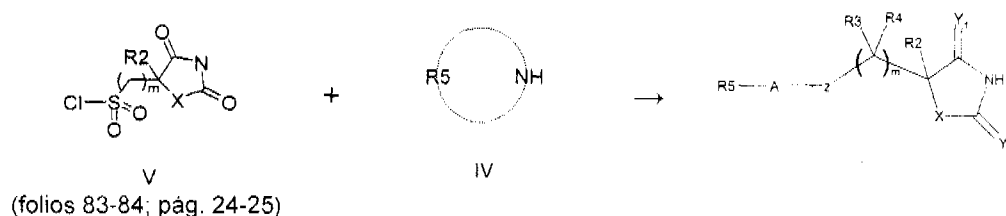
Luego, el problema técnico objetivo de la solicitud está relacionado con la necesidad de obtener otros compuestos derivados de hidantoína que presenten actividad como inhibidores de MMP (enzimas metaloproteinasas), y que sean útiles en condiciones respiratorias como asma, epoc, rinitis, entre otras.

No obstante, dado que D1 también enseña que G1: pirimidinilo y B: etinilo; para un experto en la materia es obvio intercambiar el sustituyente piridinil-etinilo en el anillo de 3,6-dihidro-2H-piridinilo ejemplificado en D1 por el sustituyente pirimidinil-etinilo para obtener otro compuesto derivado de hidantoína de formula IIb; por lo que la materia reclamada (compuesto y composición) no tiene nivel inventivo.

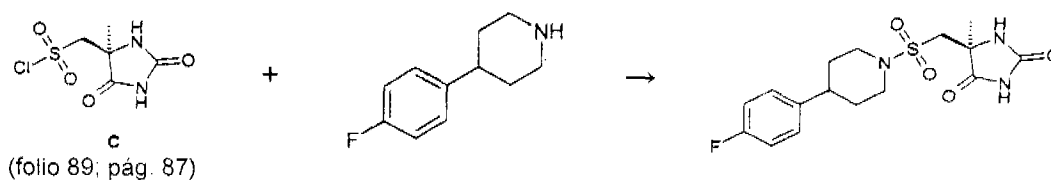
- Se solicita en la reivindicación 9 un proceso para preparar un compuesto de formula (I) que comprende:



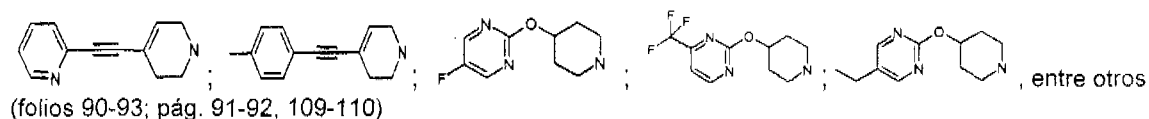
D1 divulga un proceso de preparación de un compuesto de formula I o IIb que comprende:



Ejemplificando D1 dicho proceso así:



Y señalando D1 que de igual forma se obtienen otros compuestos de formula I ó IIb, donde el intermediario amino puede ser por ej.:



La diferencia de la solicitud con D1 es que el intermediario amino es específicamente un derivado de pirimidinil-etinil-1,2,3,6-tetrahidropiridina, mientras que en D1 es un derivado de piridinil-etinil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (G1: piridinilo y B: etinilo).

El efecto técnico de tal diferencia es que se logra obtener un compuesto derivado de hidantoína de formula I que presenta actividad como inhibidor de MMP (enzimas metaloproteinasas).

Así, el problema técnico objetivo de la solicitud esta relacionado en como obtener un compuesto derivado de hidantoína de formula I que presente actividad como inhibidor de MMP (enzimas metaloproteinasas).

Sin embargo, puesto que D1 también enseña que G1: pirimidinilo y B: etinilo en un compuesto de formula IIb; para un experto en la materia es obvio intercambiar el intermediario derivado de piridinil-etinil-1,2,3,6-tetrahidropiridina en el proceso de D1 por el derivado de pirimidinil-etinil-1,2,3,6-tetrahidropiridina para obtener otro compuesto de formula IIb; por tanto el proceso reclamado no tiene nivel inventivo.

- Se solicita en la reivindicación 11 un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

No obstante, el paso de mezclar un agente activo con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, en el proceso de preparación de una composición farmacéutica es ya conocido por un experto en la materia, tal como lo señala D1 al divulgar que composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de formula I ó una sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable, se formulan y realizan normalmente de acuerdo a la práctica farmacéutica estándar (folio 82; pág. 22); por lo que el proceso solicitado no tiene nivel inventivo.

5. Respuesta al solicitante

El solicitante anexa un nuevo capítulo reivindicatorio (folios 103-106) en el que ha eliminado las reivindicaciones relacionadas con usos y métodos de tratamiento, así como la reivindicación 12 que caracterizaba un compuesto por su uso; capítulo que es aceptado por esta Oficina.

- En relación con la objeción por novedad, el solicitante señala que D1 enseña compuesto de formula general (I), sin que afecten la novedad de los compuestos de la solicitud, ya que:

- En D1 no existe ninguna revelación específica de la materia de la solicitud; por lo tanto las enseñanzas de D1 no anticipan la materia de la solicitud (folio 100; pág. 4 de respuesta).
- Es evidente que a pesar de que algunos de los elementos constitutivos de la solicitud son mencionados de forma separada en D1, éste no revela de manera explícita ninguna de las estructuras de la solicitud, por lo tanto la combinación específica de las características de la solicitud no está anticipada por D1 (folio 101; pág. 5 de respuesta).

Al respecto y teniendo en cuenta las observaciones del solicitante, se encuentra que en efecto D1 no presenta compuestos específicos como los reclamados bajo la formula (I) de la solicitud, considerándose nuevo tal compuesto.

No obstante, puesto que todas las características del compuesto reclamado se encuentran reveladas e incluidas en un compuesto de formula IIb de D1, la materia reclamada se encuentra afectada por nivel inventivo, tal como se explica en el respectivo numeral.

6. Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO02074767	1-12	Nivel inventivo

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
 Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha _____

CONCEPTO TECNICO No. 2753	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
-------------------------------------	--

De otra parte, me permito manifestar a ese Despacho que con la intención de hacer aún más clara la materia de la presente solicitud, el solicitante ha decidido incluir una nueva reivindicación dirigida a reclamar el compuesto del ejemplo 1 de la página 21 de la memoria descriptiva de la presente invención.

En este sentido, la **nueva reivindicación 12 es la siguiente:**

"... 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es: (5S)-5-({[4-[(2-ciclopirimidin-5-il)etnil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]sulfonil}metil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona y sus sales farmacéuticamente aceptables. ..."

En este punto es pertinente aclarar que dicho compuesto está dentro del alcance de la reivindicación 1 presentada actualmente ante esa oficina, por lo que su inclusión no supone una ampliación de la protección solicitada, sino que obedece a una de las realizaciones preferidas de la invención.

Así las cosas, el capítulo reivindicatorio es claro y conciso al reclamar los derivados de hidantoina que son objeto de la presente invención y cumple a cabalidad con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. EXCEPCIONES A LA PATENTABILIDAD

De otra parte, señala el señor Examinador acerca del juego de reivindicaciones actualmente presentado que:

"... Las reivindicaciones 15-16, relacionadas con un método de tratamiento, están exceptuadas de patentabilidad de acuerdo con el artículo anterior; por lo que es necesario eliminarlas del alcance de la solicitud. ..."

Sobre este particular, me permito manifestar que **las reivindicaciones 15 y 16 han sido canceladas**, por lo que la presente objeción se entiende superada.

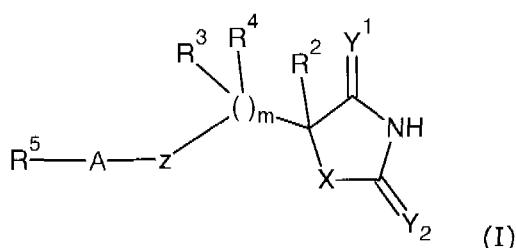
5. REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO O A UN SEGUNDO USO

Ahora bien, acerca de la presencia de reivindicaciones relativas a usos, manifiesta el señor Examinador que:

"... De acuerdo con los artículos anteriores, las reivindicaciones 13-14 relacionadas con el uso de compuestos, no se consideran objeto de protección porque el uso no es un producto o procedimiento tecnológico. Por lo que es necesario eliminarlas del alcance de la invención. ..."

asociadas con la degradación incontrolada de la matriz extracelular como la osteoartritis; enfermedades de reabsorción ósea (como osteoporosis y enfermedad de Paget); en enfermedades asociadas con angiogénesis aberrante; aumento en la renovación del colágeno asociada a la diabetes, enfermedad periodontal (como gingivitis), ulceración de la córnea, ulceración de la piel, condiciones post-operatorias (como anastomosis) y la cicatrización de heridas dérmicas; enfermedades desmielinizantes de los sistemas nervioso central y periférico (como esclerosis múltiple); enfermedad de Alzheimer; renovación de la matriz extracelular observada en enfermedades cardiovasculares como restenosis y aterosclerosis; asma, rinitis y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD).

De manera específica, en D1 se enseñan compuestos de fórmula (I), que presentan la siguiente fórmula general:



en donde los posibles significados de los sustituyentes X, Y¹, Y², R², R³, R⁴, m, z, A y R⁵ se encuentran definidos en las páginas 11 a 13 del ya mencionado documento D1.

Ahora bien, teniendo en cuenta lo anterior es claro que las enseñanzas de tal anterioridad no afectan de manera alguna la novedad de los compuestos revelados en la solicitud de patente en cuestión, toda vez que:

a) De la atenta lectura del documento D1 es evidente que **dicha anterioridad contempla el uso de los compuestos derivados de la fórmula (I) en numerosas patologías, sin mencionar específicamente que dichos compuestos presentan una sorprendente actividad en el tratamiento de enfermedades obstructivas de las vías aéreas,** y que además están íntimamente ligadas a la actividad de las metaloproteasas MMP 9 y MMP 12.

b) De otra parte, me permito señalar que no hay posibilidad de que el documento D1 afecte la novedad de la solicitud en cuestión, toda vez que en dicho documento no existe ninguna revelación específica de la materia objeto de la presente solicitud. Con la intención de ilustrar lo anterior, respetuosamente me permito señalar que si bien el documento D1 revela aproximadamente 100 compuestos derivados de la fórmula (I) allí reivindicada; después de realizar un análisis cuidadoso **se encontró que ninguno de los ejemplos mencionados revela la estructura que corresponde a la fórmula Markush de la solicitud en cuestión.** Por lo tanto, las enseñanzas de D1 no anticipan la materia de la presente invención.

c) Ahora bien, con relación a la objeción que presenta el señor Examinador con respecto a la novedad del proceso para producir los derivados hidantoina que son objeto de la presente invención, me permito dirigir nuevamente la atención del señor Examinador a las enseñanzas del manual andino de patentes, en el que se señala acerca de las reivindicaciones de proceso que:

*"... Si una reivindicación independiente es nueva e inventiva, también lo son sus reivindicaciones dependientes. De la misma manera, **sí 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. ..."*

⁴(resaltado fuera del texto)

De lo anterior, resulta también evidente que los procesos para producir la materia objeto de la solicitud en cuestión, así como también las composiciones farmacéuticas que los contienen son nuevos, toda vez que ya se ha demostrado la novedad de los mismos frente a lo establecido por la Legislación Andina vigente.

Por lo tanto, es claro que **la materia técnica divulgada en la solicitud de patente en cuestión presenta un incuestionable carácter novedoso con respecto a las enseñanzas del documento D1, cumpliendo a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 16 de la Decisión Andina 486 de 2000.**

7. **CONCLUSIÓN**

En primer lugar, es necesario resaltar que a través de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, se hace completamente claro cual es el alcance de la materia reclamada en la presente solicitud, razón por la cual se superan las objeciones presentadas a este respecto por el señor Examinador.

De otra parte, a través de los argumentos presentados se demostró que la materia objeto de la presente solicitud, es decir, los derivados de hidantoina, las composiciones farmacéuticas que los contienen y los procesos para su preparación son novedosos a la luz de las enseñanzas del documento WO 02/074767 (D1).

8. Anexo me permito presentar Copia de las páginas 36 a 39 que corresponden al nuevo Capítulo Reivindicatorio que consta de 12 reivindicaciones, **que reemplaza al actualmente presentado** y en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

⁴ Ibid. página 8, ver página 80.