

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-043783- -00009-0000

Fecha: 2013-06-07 15:44:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 20

Expediente : 11.043.783

TITULAR : DART THERAPEUTICS, L.L.C.

Asunto : RESPUESTA A REQUERIMIENTO.

MAURICIO PATIÑO BONNET, mayor de edad, con domicilio en la ciudad de Bogotá D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de apoderado de **DART THERAPEUTICS, L.L.C.**, por medio del presente memorial acudo a la Dirección de Nuevas Creaciones de la Superintendencia de Industria y Comercio con el fin de **DAR RESPUESTA** oportuna al Oficio No. **213**, de acuerdo como sigue:

CLARIDAD, USOS Y EXCEPCIONES DE PATENTABILIDAD

Con el fin de superar las objeciones que por claridad, usos y excepciones de patentabilidad planteó su Despacho, presento nuevo pliego reivindicatorio compuesto por treinta y cinco (35) reivindicaciones, cuyo alcance se he limitado a una generalización razonable de los compuestos ejemplificados y debidamente soportados en la descripción. Adicionalmente, las reivindicaciones 58 a 61, relacionadas con el uso de los compuestos y los métodos de tratamiento, han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio.

En relación con la nueva reivindicación 35, antigua reivindicación 57, respetuosamente pongo de presente que la misma contiene todas las características técnicas esenciales de la invención, las cuales permiten (i) diferenciarla del estado del arte, y (ii) determinar el alcance de protección. En este sentido, bien lo establece el Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad de la Superintendencia de

Industria y Comercio¹ cuando afirma *"Si, por ejemplo, la característica técnica esencial de la composición es el compuesto activo, el examinador no deberá requerir que se mencionen también otras características estructurales"*².

En este sentido, nótese por demás que las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio no amplían la materia objeto de protección, sino por el contrario aclaran y limitan la misma, permitiendo una interpretación inequívoca del alcance de protección y su comparación con el estado del arte. Así, las mismas se encuentran en concordancia con los lineamientos del artículo 34 de la D.486.

En consecuencia, las modificaciones al nuevo pliego reivindicatorio dan por superadas las objeciones que por claridad, uso y excepciones de patentabilidad planteó su Despacho, toda vez que los compuestos y composiciones reivindicados se encuentra plenamente sustentados en la descripción de conformidad con el artículo 14 y 30 de la D. 486.

Por consiguiente, atentamente solicito al señor examinador acepte las modificaciones propuestas y proceda con el respectivo estudio de patentabilidad de la solicitud de la referencia.

NOVEDAD

El Despacho considera que la reivindicación 1 no es nueva o carece de novedad, según lo divulgado en el documento **D1**.

Establece el artículo 16:

"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica [...]".

En este respecto, el Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención sostiene:

¹ Superintendencia de Industria y Comercio **"Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad"**, Bogotá D.C., Febrero 8, 2012.

² Íbidem, Pág. 40.

"El examinador debe evaluar si la invención es nueva o no, de la siguiente manera:

- *Definir cuáles son las características técnicas esenciales de la primera reivindicación independiente*
- *Comparar, elemento por elemento, las características técnicas esenciales con las características de la materia divulgada en cada documento del estado del arte*
- *Verificar, según la comparación anterior, **si la invención reivindicada es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica, en cuyo caso se considera que no tiene novedad***
- *Examinar de la misma manera las otras reivindicaciones independientes, y*
- *Revisar si las reivindicaciones dependientes mencionan elementos nuevos"*³(Negrita fuera del texto).

De lo anterior se desprende que si al comparar, elemento por elemento, las características técnicas esenciales de la invención de mí representada con las características de la materia divulgada en **D1**, se encuentra que la invención objeto de estudio **NO es idéntica** a lo revelado en el documento reconocido como estado de la técnica, se considera que la primera cumple con el requisito novedad.

D1 revela derivados 2.5-dioxoimidazolidinas para uso como receptores moduladores selectivos andrógenos (SARM). Dicho documento describe compuestos de la fórmula I, en donde la posición R^{3a} es un grupo OH o SH, o un grupo del cual pueda resultar en, o generar un grupo SH/OH (ver la definición de R⁷ o R⁸. Por ejemplo la reivindicación 1 establece "en donde al menos uno de R⁷ and R⁸ es un hidroxilo; un grupo alcoxilo lineal o ramificado; un grupo alquitio lineal o ramificado; o un grupo -OR¹⁰ or -SR¹⁰").

La diferencia entre la presente solicitud y **D1** es la eliminación del grupo fenólico OH o SH levemente ácido o derivados que puedan generar este OH o SH en la posición R^{3a}.

³ Íbidem, Pág. 62.

En consecuencia, la invención de mi representada goza de novedad a la luz de **D1**, toda vez que realizada la comparación elemento por elemento de las características técnicas esenciales, se puede concluir que la invención en estudio no es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica.

Adicionalmente y en concordancia con la Resolución No. **54093** del 18 de septiembre de 2012, por medio de la cual se modificó el numeral 1.2.2.5 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única, me permito allegar copia de la Opinión Escrita (Written Opinion of the International Searching Authority – PCT/ISA/237) expedida por la Oficina la Europea de Patentes en su calidad de Autoridad Internacional de Búsqueda, la cual reconoce la novedad de la invención de mí representada a la luz de **D1** (ver Anexo 4).

NIVEL INVENTIVO

El Despacho considera que los documentos **D1** afecta el nivel inventivo de los compuestos de la reivindicación 7 de la solicitud en estudio.

Establece el artículo 18:

"Art. 18

Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

En este sentido, el Instructivo establece:

"Si un compuesto tiene estructura similar a un compuesto conocido y su efecto es sorprendente, se considera inventivo"⁴.

Por lo tanto, a partir de los lineamientos del artículo 18 y los conceptos expuestos por el instructivo procedo a demostrar que la invención de mi representada no se derivaría de manera obvia y evidente de **D1**, por cuanto las características técnicas divulgadas en dichos documentos no enseñan ni

⁴ Íbidem, Pág. 85.

prietocarrizosa

sugieren la invención reivindicada por mi representada, la cual tiene un efecto técnico sorprendente.

El problema técnico objetivo a ser resuelto por la invención de mi mandante consiste en proporcionar nuevos compuestos SARM con una biodisponibilidad mejorada.

Conforme lo establece *Mandagere et al., 2002, J. Med Chem., 45, 304-31* – *"Mientras muchos factores contribuyen a la alta tasa de fracaso, es algo sorprendente observar que las pobres propiedades farmacocinéticas (PK), así como la **pobre biodisponibilidad** oral o la duración de acción, representan cerca de la mitad de los fracasos en los desarrollos clínicos"*. Por ende, es acertado afirmar que la biodisponibilidad es un parámetro esencial para un medicamento.

Así, la página 7, líneas 3 a 6 del texto de patente como fue presentado revela *"Sorprendentemente, en la actualidad se ha descubierto que la actividad in vivo se puede incrementar sustancialmente eliminando de la posición R^{3a} el grupo fenólico OH o SH levemente ácido o a derivados que puedan generar este OH o SH"*. En particular los compuestos de la presente invención muestran *"buena absorción, buena vida media, buena solubilidad, buena biodisponibilidad y buena estabilidad metabólica"* (ver página 7, líneas 8 a 13), como se demuestra en el protocolo de la página 164 a 166.

Con el objetivo de demostrar el nivel inventivo de los compuestos de la presente invención, allego junto con este escrito datos comparativos (ver Anexo 2), ilustrando por ejemplo, cuando R^{3a} es OH, la biodisponibilidad se mantiene por debajo del 20%, la cual es baja a la luz de **D1** (<20%, página 306, Figura 2). Así mismo, y con el fin de agilizar el trámite administrativo de la presente solicitud, la definición de R^{3a} ha sido limitada, y datos comparativos para un rango adecuado de ejemplos está listado en el Anexo 3, mostrando una biodisponibilidad comprendida entre el 63 y el 100%, la cual es alta con respecto a **D1** (>50%, página 306, Figura 2).

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica no habría obtenido los compuestos reivindicados por mi mandante basado en las enseñanzas de **D1** de forma obvia o evidente.

Por consiguiente, toda vez que no existe sugerencia en **D1** con respecto a las modificaciones de los compuestos aquí reivindicados y que dicha modificación permite obtener una mejora en la biodisponibilidad de los mismos; se puede concluir, que **D1** no anticipa la materia de la presente invención y por lo tanto no afecta el nivel inventivo de la misma.

ANEXOS

1. Nuevo pliego reivindicatorio compuestos por treinta y cinco (35) reivindicaciones.
2. Datos comparativos.
3. Datos comparativos.
4. Opinión Escrita expedida por la Autoridad Internacional de Búsqueda (Written Opinion of the International Searching Authority – PCT/ISA/237).

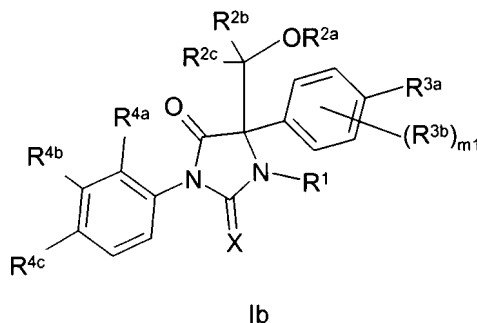
De acuerdo con todo lo expuesto, solicito en forma muy comedida y respetuosa a la Sr. Jefe de la Dirección de Nuevas Creaciones se sirva tener en cuenta las manifestaciones y documentos aportados junto con el presente memorial y, de conformidad con ello, se sirva continuar con el trámite de la solicitud de patente de la referencia.

Del señor Jefe de la Dirección de Nuevas Creaciones,


MAURICIO PATIÑO BONNET
C.C. 11/342.699 de Zipaquirá
T.P. 73583 del C.S. de la J.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo a la fórmula Ib:



en donde:

X es O;

R1 es H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-C≡CH, o -CH₂-C≡CN;

R^{2a} es seleccionado de H, P(O)(OH)₂, S(O)₂(OH), C(O)(CH₂)₂C(O)OH, y C(O)-CH(iPr)NH₂;

Cada R^{2b} y R^{2c} es seleccionado de manera independiente de H, -CH₃, and -CH₂CH₃;

R^{3a} es H, F, Cl, o ciano;

cada R^{3b} es de manera independiente Cl, ciano, -CH₃, o -CF₃;

cada R^{4a}, y R^{4b} es de manera independiente H, Cl, -OCH₃, o -CF₃;

R^{4c} es Cl o ciano; y

m1 es 0, o 1;

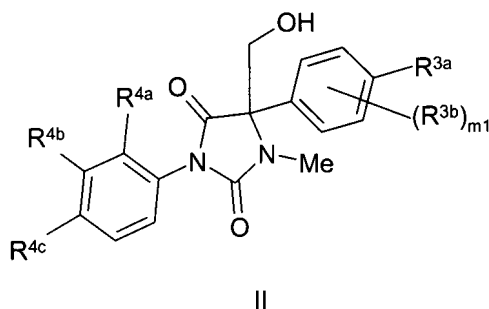
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y los solventes de los compuestos o los solventes de las sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^{2b} es H.
3. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^{2b} es Me o Et.
4. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^{2c} es H, Me o Et.
5. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 en donde cada R^{2b} y R^{2c} es H.

6. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5 en donde R^{2a} es H, $P(O)(OH)_2$, $C(O)(CH_2)_2C(O)OH$, o $C(O)-CH(iPr)NH_2$.
7. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 6 en donde R^{2a} es H.
8. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 6 en donde R^{2a} es $P(O)(OH)_2$.
9. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5 en donde R^{2a} es $C(O)-CH_2CH_2-C(O)OH$.
10. Una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 9 en donde R^{2a} es una sal farmacéuticamente aceptable de $C(O)-CH_2CH_2-C(O)OH$.
11. Una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 10 en donde R^{2a} es $C(O)-CH_2CH_2-C(O)ONa$.
12. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5 en donde R^{2a} es $C(O)-CH(iPr)NH_2$.
13. Una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 12 en donde R^{2a} es una sal farmacéuticamente aceptable de $C(O)-CH(iPr)NH_2$.
14. Una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 13 en donde R^{2a} es $C(O)-CH(iPr)NH_3Cl$.
15. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14 en donde R^1 es H.
16. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14 en donde R^1 es $-CH_2-C\equiv CH$.
17. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera la reivindicación es 1 - 14 en donde R^1 es Me, Et o i-Pr.

18. Compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 17 en donde R^1 es Me.

19. Compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación uno, en donde el compuesto está de acuerdo con la Fórmula II:



en donde R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , y $m1$ son como en la reivindicación 1.

20. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19, en donde R^{4c} es ciano.

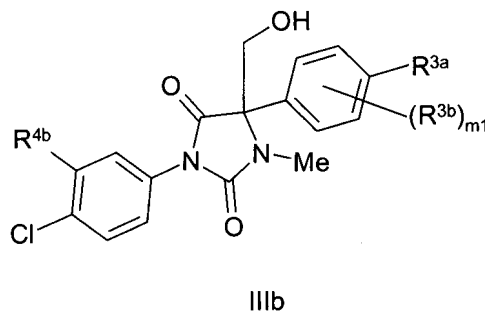
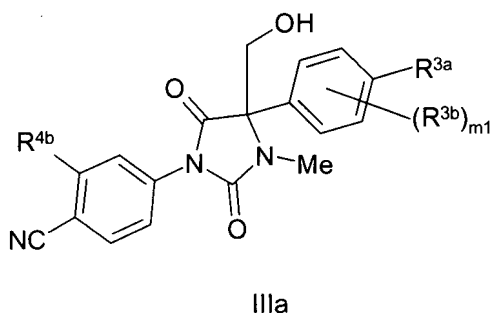
21. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 20, en donde R^{4b} es Cl o CF_3 :

22. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 21, en donde R^{4b} es CF_3 .

23. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 22, en donde R^{4a} es Cl.

24. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de la reivindicaciones 1 - 22, en donde R^{4a} es H.

25. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto está de acuerdo con la fórmula IIIa o IIIb:

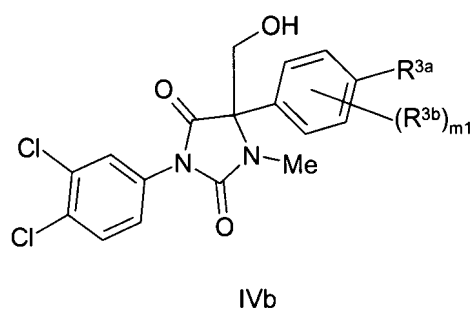
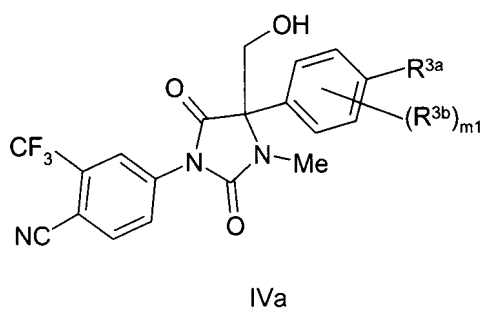


en donde R^{3a} , R^{3b} , R^{4b} , y $m1$ son como en la reivindicación 1.

26. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 25, en donde R^{4b} es Cl, o CF_3 .

27. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 26, en donde R^{4b} es CF_3 .

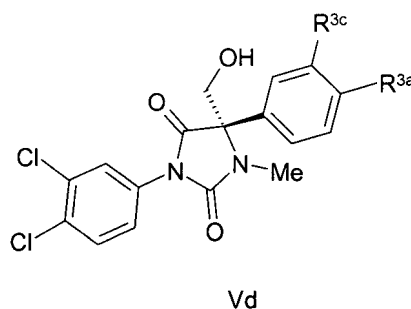
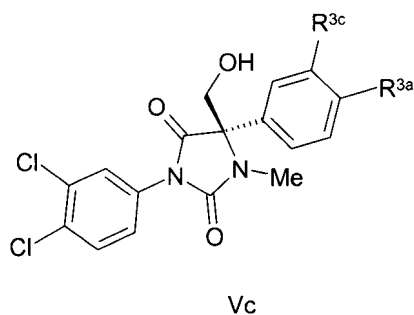
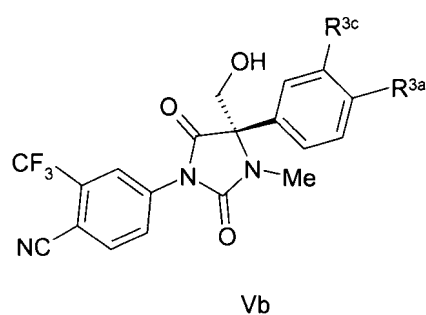
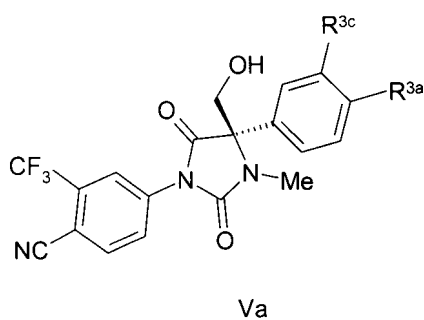
28. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto está de acuerdo con la fórmula IVa o IVb:



en donde R^{3a} , R^{3b} , y m_1 son como en la reivindicación 1.

29. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 28, en donde m_1 es 0.

30. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto está de acuerdo con la fórmula Va, Vb, Vc o Vd:



y en donde R^{3a} es como en la reivindicación 1; y

R^{3c} es H, halo, ciano, o nitro; o

R^{3c} es C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido con ciano, o halo; o

R^{3c} es amido opcionalmente sustituido con C_1-C_6 alquilo.

31. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 30, en donde R^{3a} es H, CN, Cl o F y R^{3c} es H.

32. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 30, en donde R^{3a} es H; y R^{3c} es CN, Cl, F, Me o CF_3 .

33. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 30, en donde R^{3c} es H.

34. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto es seleccionado de:

4- [2,5-Dioxo-4-(hidroximetilo)-3-metilo-4-fenilo imidazolidina-1-il]-2-trifluorometilobenzonitrilo;

4- [2,5-Dioxo-4-(1-hidroxipropilo)-3-metilo-4-fenilo imidazolidina-1-il]-2-trifluorometilobenzonitrilo;

4- [2,5-Dioxo-4-(1-hidroxietilo)-3-metilo-4-fenilo imidazolidina-1-il]-2-trifluorometilobenzonitrilo;

4- [2,5-Dioxo-4-(4-fluorofenilo)-4-(hidroximetilo)-3-metiloimidazolidina-1-il]-2-trifluorometilobenzonitrilo;

4-[4-(4-Clorofenilo)-2,5-dioxo-4-hidroximetilo-3-metilo-imidazolidina-1-il]-2-trifluorometilobenzonitrilo;

4-[2,5-Dioxo-4-(4-fluorofenilo)-4-hidroximetilo-3-(2-propinilo)imidazolidina-1-il]-2-trifluorometilobenzonitrilo;

4-[4-(3-Clorofenilo)-2,5-dioxo-4-hidroximetilo-3-metilo-imidazolidina-1-il]-2-trifluorometilobenzonitrilo;

(S)- 4-[2,5-Dioxo-4-(hidroximetilo)-3-metilo-4-fenilo imidazolidina-1-il]-2-trifluorometilobenzonitrilo;

(R)- 4-[2,5-Dioxo-4-(hidroximetilo)-3-metilo-4-fenilo imidazolidina-1-il]-2-trifluorometilobenzonitrilo;

4-[2,5-Dioxo-3-etilo-4-(hidroximetilo)-4-fenilo imidazolidina-1-il]-2-trifluorometilobenzonitrilo;

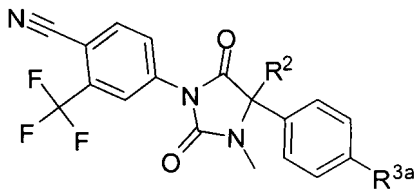
4-[4-(4-Cianofenilo)-2,5-dioxo-4-hidroximetilo-3-metiloimidazolidina-1-il]-2-trifluorometilobenzonitrilo

4-[4-(3-Cianofenilo)-2,5-dioxo-4-hidroximetilo-3-metiloimidazolidina-1-il]-2-trifluorometilobenzonitrilo;

4-[2,5-Dioxo-4-hidroximetilo-3-metilo-4-(3-trifluorometilofenilo)imidazolidina-1-il]-2-trifluorometilobenzonitrilo;
 1-(3,4-Diclorofenilo)-4-hidroximetilo-3-metilo-4-fenilo imidazolidina-2,5-diona;
 4-[2,5-Dioxo-4-(hidroximetilo)-3-(1-metiloetilo)-4-fenilo imidazolidina-1-il]-2-trifluorometilobenzonitrilo;
 4-[3-Cianometilo-2,5-dioxo-4-(hidroximetilo)-4-fenilo imidazolidina-1-il]-2-trifluorometilobenzonitrilo;
 4-[2,5-Dioxo-4-(hidroximetilo)-4-fenilo-3-(1-propinilo)imidazolidina-1-il]-2-trifluorometilobenzonitrilo;
 4-[2,5-Dioxo-4-hidroximetilo-4-fenilo-imidazolidina-1-il]-2-trifluorometilobenzonitrilo;
 4-[2,5-Dioxo-4-hidroximetilo-3-metilo-4-(3-metilofenilo)imidazolidina-1-il]-2-trifluorometilobenzonitrilo;
 4-[4-(2-Clorofenilo)-2,5-dioxo-4-hidroximetilo-3-metilo-imidazolidina-1-il]-2-trifluorometilobenzonitrilo;
 [1-(4-Ciano-3-trifluorometilofenilo)-2,5-dioxo-3-metilo-4-fenilo imidazolidina-4-il]metilo di hidrogeno fosfato;
 (2S)-1-[1-(4-Ciano-3-trifluorometilofenilo)-2,5-dioxo-3-metilo-4-fenilo imidazolidina-4-il]metoxi-3-metilo-1-oxobutano-2-aminio clorida;
 4-[1-(4-Ciano-3-trifluorometilofenilo)-2,5-dioxo-3-metilo-4-fenilo imidazolidina-4-il]metoxi-4-oxobutanoico acido;
 (S)-(1-(4-ciano-3-(trifluorometilo)fenilo)-3-metilo-2,5-dioxo-4-fenilo imidazolidina-4-il)metilo di hidrogeno fosfato;
 (S)-4-((1-(4-ciano-3-(trifluorometilo)fenilo)-3-metilo-2,5-dioxo-4-fenilo imidazolidina-4-il)metoxi)-4-oxobutanoico acido;
 (S)-((S)-1-(4-ciano-3-(trifluorometilo)fenilo)-3-metilo-2,5-dioxo-4-fenilo imidazolidina-4-il)metilo-3-metilobutanoate-2-amonio clorida;
 4-[2,5-Dioxo-4-hidroximetilo-3-metilo-4-fenilo imidazolidina-1-il]-2-metoxi benzonitrilo; y
 (S)-1-(3,4-Diclorofenilo)-4-hidroximetilo-3-metilo-4-fenilo imidazolidina-2,5-diona.

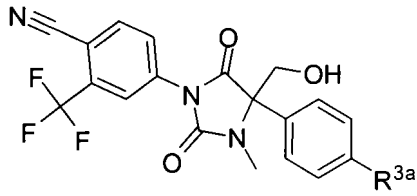
35. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 y un portador farmacéuticamente aceptable.

ANEXO 2



R² R^{3a}	OH	H
-CH ₃	<9	—
-(CH ₂)-OH	15	63
-(CH ₂) ₂ -OH	5	—
-(CH ₂)OH-CH ₂ -CH ₃	—	75
-(CH ₂)OH-CH ₃	—	93

ANEXO 3



R ^{3a}	F%
<i>OH (comparación)</i>	15
H	63
F	87
Cl	100

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2009/061733

International filing date (day/month/year)
10.09.2009

Priority date (day/month/year)
11.09.2008

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D233/60 C07D233/66 A61K31/4166 A61P35/00

Applicant
GALAPAGOS NV

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Menchaca, Roberto

Telephone No. +31 70 340-9524



16

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2009/061733

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2009/061733

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-61</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-61</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-61</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2009/061733

Re Item V

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1 Document

Reference is made to the following document:

D1: WO 2007/137874 A (2007-12-06) cited in the application

2 Novelty

No prior art document discloses the substituted 2,5-dioxoimidazolidine derivatives of formula (Ib), as defined in present claim 1. The subject-matter of present independent claims 1, 57 and 60-61, respectively disclosing the referred compounds, pharmaceutical compositions thereof and their therapeutical use as androgen receptor modulators, is therefore novel over the prior art in the sense of Article 33(2) PCT.

Dependent claims 2-56 and 58-59 fulfill, as such, the requirements of the PCT with respect to novelty (Article 33(2) PCT).

3 Inventive step

D1 can be regarded as the closest prior art to the present invention and discloses (see the examples) substituted 2,5-dioxoimidazolidine derivatives used as androgen receptor modulators. The compounds defined in D1 are structurally very similar to those of formula (Ib) presently claimed. Some of the former (see, for instance, the examples 175-176 and 187-192 respectively on pages 79-80 and 86-89) only differ with the compounds of formula (Ib) in that they possess hydroxyl or protected hydroxyl groups as R^{3a} substituents, according to the nomenclature used for the presently claimed compounds of formula (Ib). The presently claimed compounds of formula (Ib) do not possess hydroxyl or protected hydroxyl groups as R^{3a} substituents.

The problem to be solved may therefore be regarded as the provision of further

19

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2009/061733

substituted 2,5-dioxoimidazolidine derivatives for use as androgen receptor modulators. The applicant solves this problem by using the presently claimed compounds of formula (Ib).

The applicant states (see paragraphs [0013]-[0014], description page 3) that the compounds of D1 "...show high in vitro activity but disappointingly low in vivo activity, such that these compounds are not deemed commercially viable". Moreover, the applicant further states that "...it has now been found that in vivo activity can be substantially increased by eliminating the weakly acidic phenolic or SH group, or derivatives that can yield .. OH or SH, from the R³ position".

However, the alleged unexpected technical effect of the presently claimed compounds over those structurally close-related compounds of D1 is nowhere demonstrated in the application as filed. No comparative data have been submitted allowing to infer such an increase of the in vivo activity based on the referred replacement at the R³ position.

Moreover it is pointed out that if the inventive step is based in a given technical effect, the latter should, in principle, be achievable over the whole area claimed.

In the present case, the applicant states that the OH/SH groups, or derivatives thereof, present as R^{3a} substituents are responsible for the low in vivo activity. However, it is noted that, according to formula (Ib), R^{3a} can be a C₁-C₆ alkyl rest substituted with a hydroxyl or an alkoxy group (see present claim 1). The fact that both groups of compounds only differs in a classical biosiosteric change casts doubts whether the latter would demonstrate indeed such an enhanced in vivo activity.

In fact, it is also noted that none of the presently claimed compounds tested (see pages 84-92) possesses a C₁-C₆ alkyl substituent as R^{3a} substituent.

It should be pointed out that it must be made credible that essentially all of the claimed subject-matter solve the technical problem underlying the invention. Thus, in the absence of credible evidence showing that essentially all claimed compounds

20

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2009/061733

possess the alleged activity, the above-mentioned technical problem cannot be considered to be solved by the present application.

The subject-matter of present claims 1-61 cannot therefore be regarded as involving an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The general expression "...incorporated herein by reference.." (see, for instance, 92) is vague and unclear and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical features to which it refers. It may imply that the extent of the protection may be expanded in some vague and not precisely defined way (Article 5 PCT). The patent specification should, regarding to the features of the invention, be self-contained, i.e. capable of being understood without reference to any other document.