

Bogotá D.C, 29 de agosto de 2017

Doctor:
JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ciudad

Expediente	NC2017/0006174
Patente	NUEVOS COMPUESTOS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LOS MISMOS PARA EL TRATAMIENTO DE DESÓRDENES INFLAMATORIOS Y OSTEOARTRITIS (Título antiguo) COMPUESTOS INHIBIDORES DE ADAMTS, DERIVADOS DE 5-[(PIPERAZIN-1-IL)-3-OXOPROPIL] IMIDAZOLIN-2,4-DIONA (Título nuevo)
Solicitantes	GALAPAGOS NV y LES LABORATOIRES SERVIER

Asunto: RESPUESTA OFICIO 9479 POR EL CUAL SE EFCTÚA UN REQUERIMIENTO DERIVADO DEL EXAMEN DE FORMA.

CLAUDETTE VERNOT HERNÁNDEZ, mayor de edad con domicilio en la ciudad de Bogotá D.C., identificada con la cédula de ciudadanía No. 51.722.517 expedida en Bogotá D.C., abogada en ejercicio portadora de la tarjeta profesional No. 57.111 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi calidad de apoderada de **LES LABORATOIRES SERVIER y GALAPAGOS NV.**, conforme a los poderes que obran en el expediente;por medio del presente escrito, y encontrándome dentro del término concedido, me dirijo a Usted para dar respuesta al oficio de la referencia.

I. RESPUESTA A LOS REQUERIMIENTOS

1. Título.

El examinador sugiere modificar el título de la solicitud, en primer lugar, porque la referencia de "nuevos compuestos y composiciones" menciona atributos subjetivos que no se consideran admisibles, y, en segundo lugar, hace referencia al uso de los compuestos mencionados, lo cual tampoco se considera admisible.

Por lo anterior, se acepta la sugerencia del examinador, y se propone el siguiente título: **Compuestos inhibidores de ADAMTS, derivados de 5-[(piperazin-1-il)-3-oxopropil] imidazolin-2,4-diona.**

2. Descripción

Manifiesta el examinador que: *“la descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que una persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla o reproducirla, porque en las reivindicaciones se menciona composiciones que comprenden compuestos de la solicitud y otros agentes terapéuticos, sin embargo, no existe evidencia alguna sobre el desarrollo de este tipo de composiciones, ni el efecto técnico proporcionado por las mismas.”*

En respuesta a la observación del examinador, las solicitantes insisten en la descripción originalmente presentada, puesto la misma contiene toda la información que sustenta la totalidad de las reivindicaciones.

Particularmente, el examinador objeta que la descripción no contiene información relativa a composiciones que comprenden los compuestos de la solicitud y otros agentes terapéuticos, que se reclaman específicamente en las reivindicaciones 15 y 18. Sin embargo, el sustento a este objeto de la invención se puede encontrar en la descripción de la publicación PCT párrafo [0191] y en general en los párrafos [0187] a [0191] de las páginas 69 y 70 de la publicación PCT de la siguiente manera:

“[0187] En una realización, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y / o la profilaxis de una enfermedad que implica inflamación, los agentes

particulares incluyen, pero no se limitan a, agentes inmunorreguladores, p. Azatioprina, corticosteroides {v.g. Prednisolona o dexametasona), ciclofosfamida, ciclosporina A, tacrolimus, micofenolato, mofetilo, muromonab-CD3 (OKT3, por ejemplo, Orthocolone®), ATG, aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno y piroxicam.

[0188] En una realización, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y / o profilaxis de la artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), agentes particulares incluyen pero no se limitan a analgésicos, anticuerpos no esteroideos anti- inflamatorios no esteroideos (AINE), esteroides, DMARDS sintéticos (por ejemplo pero sin metotrexato limitación, leflunomida, sulfasalazina, auranofina, aurotiomalato de sodio, penicilamina, cloroquina, hidroxicloloroquina, azatioprina, tofacitinib, baricitinib, fostamatinib, y ciclosporina), y FARME biológicos (por Ejemplo pero sin limitación infliximab, etanercept, adalimumab, rituximab, y abatacept).

[0189] En una realización, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y / o la profilaxis de SLE, los agentes particulares incluyen pero no se limitan a: anticuerpos monoclonales humanos (belimumab (Benlysta)), fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad (DMARD) tales como antipalúdicos (por ejemplo plaquenil, hidroxicloloroquina), inmunosupresores (por ejemplo, metotrexato y azatioprina), ciclofosfamida y ácido micofenólico, fármacos inmunosupresores y analgésicos, como los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, opiáceos (por ejemplo, dextropropoxifeno y co-codamol), opiáceos (por ejemplo, hidrocodona, oxicodona, MS Contin o metadona) y el parche transdérmico de fentanil duragénico.

[0190] En una realización, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y / o profilaxis de la psoriasis, agentes particulares incluyen pero no se limitan a: tratamientos tópicos tales como soluciones de baño, cremas hidratantes, cremas medicadas y pomadas que contienen alquitrán de hulla, ditanol (antralina), corticosteroides como desoximetasone (Topicort TM), fluocinonida, análogos de vitamina D3 (por ejemplo, calcipotriol), aceite de argán y retinoides (etretinato, acitretina, tazaroteno), tratamientos sistémicos tales como metotrexato, ciclosporina , retinoides, tioguanina, hidroxurea, sulfasalazina, micofenolato mofetil, azatioprina, tacrolimus, ésteres de ácido fumárico o biología tales como Amevive TM, Enbrel TM, Humira TM, Remicade TM, Raptiva TM y ustekinumab (a IL-12 y IL-23 bloqueador) . Además, un compuesto de la invención puede administrarse en combinación con otras terapias incluyendo, pero sin limitarse a, fototerapia, o fotoquimioterapia (por ejemplo, psoraleno y fototerapia con ultravioleta A (PUVA)).

[0191] Por coadministración se incluye cualquier medio para suministrar dos o más agentes terapéuticos al paciente como parte del mismo régimen de tratamiento, como será evidente para el experto en la materia. Aunque los dos o más agentes se pueden administrar simultáneamente en una única formulación, es decir, como una única composición farmacéutica, esto no es esencial. Los agentes pueden administrarse en diferentes formulaciones y en momentos diferentes."

Adicionalmente, la obtención de las composiciones de la invención, tiene sustento en los párrafos [0163] a [0168] de la página 66 de la publicación PCT y que corresponde con la descripción originalmente presentada en Colombia.

3. Reivindicaciones relativas a un uso (Art 14 D 486)

Manifiesta el examinador que el uso de las reivindicaciones 16 a 18 no es patentable, de acuerdo con el Art. 14.

En respuesta a la observación del examinador, las reivindicaciones 16 y 17 se han eliminado.

Sin embargo, en cuanto a la reivindicación 18 (ahora reivindicación 16), dependiente de la reivindicación 15, que se refiere a: "al agente terapéutico adicional en la composición que podría ser: un agente para la profilaxis y/o el tratamiento de las condiciones inflamatorias y/o enfermedades que involucran la degradación del cartílago y/o la interrupción de la homeostasis del cartílago", esta reivindicación no es de uso sino una reivindicación de producto (composición farmacéutica). Esta reivindicación caracteriza de manera adicional la naturaleza del agente terapéutico adicional y por lo tanto, debe ser admitida.

4. Reivindicaciones (Art. 30 D486)

Reivindicación 1:

El examinador considera que la reivindicación 1 no es concisa porque las definiciones de los sustituyentes tales como "C1-4 alquilo, opcionalmente sustituido, C3-7 cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, que comprende de 1 a 2 heteroátomos, fenilo fusionado a heterocicloalquilo monocíclico de 5-6 miembros, comprendiendo 1, 2 ó 3 heteroátomos, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, entre otros" se consideran generales, de tal forma que a partir de estos posibles sustituyentes se pueden obtener muchos compuestos posibles

que contienen dichas características, pero que no se encuentran comprendidos dentro del objeto de la solicitud, y por lo tanto, sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

Para atender la anterior observación, las solicitantes informan que no están de acuerdo con los argumentos planteados por el Examinador para determinar que la Reivindicación 1 no es concisa, por las siguientes razones:

- 1) Los términos "alquilo", "cicloalquilo", "heterocicloalquilo" están definidos en la solicitud PCT tal como fue publicada en las páginas 7 - 11, desde el párrafo [0032] al párrafo [0057]. Además, para cada término se especifican la multiplicidad y el tamaño del anillo, la longitud de las cadenas y el número de sustituyentes.
- 2) La objeción al término "opcionalmente sustituido" no es clara, ya que este término es bien entendido en la técnica y simplemente significa "no sustituido o sustituido con" una limitación del término objetado en esta etapa es prematura sin tener aún una búsqueda de patentabilidad.
- 3) El alcance de la reivindicación 1 está correctamente soportado por 481 compuestos de acuerdo a lo listado en la solicitud PCT en el párrafo [0141] desde la página 27 a la página 52, o la tabla III en las páginas 192 a 271.

Reivindicaciones 2, 6 y 8:

En cuanto a las reivindicaciones 2, 6 y 8, el examinador considera que: *"no son claras, porque no definen los sustituyentes para las diferentes fórmulas Markush presentadas en estas reivindicaciones"*, razón por la cual sugiere, mencionar los sustituyentes específicos, teniendo en cuenta lo requerido para la reivindicación 1.

En respuesta a esta observación, las solicitantes, en las reivindicaciones 2, 6 y 8 dependientes de la reivindicación 1, han suprimido la repetición de las variables. Estas variables son como se definen en la reivindicación independiente y por consiguiente son claras.

Los solicitantes desean aprovechar esta oportunidad para incluir la siguiente modificación voluntaria a las reivindicaciones con el propósito de hacerlas más concisas:

El término "uno o más" ha sido reemplazado por "uno a cuatro". Esta modificación tiene fundamento en la solicitud PCT tal como fue publicada, página 11, párrafo [0056].

Como consecuencia de las modificaciones realizadas, se ha modificado el capítulo de reivindicaciones, razón por la cual se adjunta una versión con cambios resaltados y una versión en limpio de las reivindicaciones para ayudarle en la identificación de dichas modificaciones.

Consideramos que las modificaciones propuestas permiten superar las objeciones presentadas por el Examinador, se advierte que con las modificaciones realizadas no se ha agregado ninguna materia adicional y, por lo tanto, las mismas son admisibles.

II. ANEXOS

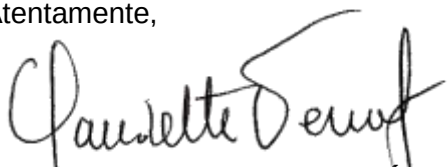
Anexo 1: Nuevo capítulo de Reivindicaciones

Anexo 2: Nuevo capítulo de Reivindicaciones con control de cambios.

III. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la secretaria de su Despacho, en la Carrera 13A # 89 – 38 Oficina 539 de esta la ciudad de Bogotá y/o en el correo electrónico estrategia@estrategiajuridica.co

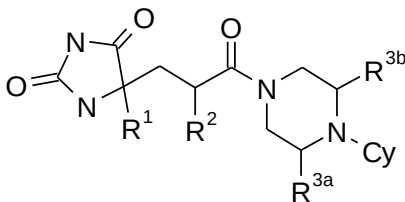
Atentamente,



CLAUDETTE VERNOT HERNÁNDEZ
C.C. No. 51.722.517 de Bogotá
T.P. No. 57.111 del C.S. de la J

REIVINDICACIONES

1) Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



I

donde:

R¹ es:

- H
- C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R₄ seleccionados independientemente;
- C₃₋₇ cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R₄ seleccionados independientemente;
- heterocicloalquilo monocíclico de 4 - 7 miembros, que comprende de 1 a 2 heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O, y S, opcionalmente sustituido con uno a cuatro C₁₋₄ alquilo, -C(=O)C₁₋₄ alquilo, o -C(=O)OC₁₋₄ alquilo, independientemente seleccionados;
- fenilo, opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R⁵ independientemente seleccionados;
- fenilo fusionado a un heterocicloalquilo monocíclico de 5 - 6 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S, cuyo heterocicloalquilo es opcionalmente sustituido con uno a cuatro =O,
- heteroarilo monocíclico de 5 - 6 miembros, que comprende de 1 a 2 heteroátomos, independientemente seleccionados de N, O, y S, opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R⁵ independientemente seleccionados;

R² es independientemente seleccionado de:

- H,
- OH,
- C₁₋₄ alcoxi, y
- C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno de:
 - o OH,

- -CN,
- C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con un fenilo, y
- heteroarilo monocíclico de 5 - 6 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S, opcionalmente sustituidos con uno a cuatro C₁₋₄ alquilo independientemente seleccionados;

cada R^{3a}, y R^{3b} es independientemente seleccionado de:

- H, y
- C₁₋₄ alquilo;

Cy es

- un arilo monocíclico o bicíclico fusionado de 6 - 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R⁶ independientemente seleccionados;
- un heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5 - 10 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R⁶, independientemente sustituidos;

R⁴ es

- halo,
- OH,
- -CN,
- C₁₋₄ alquilo,
- C₁₋₄ alcoxy opcionalmente sustituido con C₁₋₄ alcoxi, o fenilo,
- C₁₋₄ tioalcoxi,
- heterocicloalquilo monocíclico de 4 - 7 miembros que comprende uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, S, and O, opcionalmente sustituidos con uno a cuatro de halo, o -C(=O)OC₁₋₄ alquilo,
- fenilo,
- -S(=O)₂C₁₋₄ alquilo
- -C(=O)OR^{7a}
- -C(=O)NR^{7b}R^{7c}
- -NHC(=O)OR^{7d}
- -NHC(=O)R^{7e}
- -NR^{8a}R^{8b};

cada R⁵ es

- halo,

- OH,
- -CN,
- C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro de: halo, -NR^{9a}R^{9b}, o -C(=O)NR^{9c}R^{9d}, independientemente seleccionados;
- C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con -NR^{9e}R^{9f}, o
- -S(=O)₂C₁₋₄ alquilo;

cada R⁶ es

- halo,
- -CN,
- -NO₂,
- -CH₃,
- heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5 - 10 miembros que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituidos con uno a cuatro de: halo, C₁₋₄ alquilo, o C₁₋₄ alcoxi independientemente seleccionados;
- -NR^{9g}R^{9h};

cada uno de R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, o R^{7e}, es

- H, o
- C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con OH, o C₁₋₄ alcoxi;

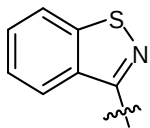
cada uno de R^{8a}, o R^{8b} es independientemente seleccionado de:

- H, y
- C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con OH, C₁₋₄ alcoxi, o fenilo;

cada uno de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, R^{9e}, R^{9f}, R^{9g}, y R^{9h} es independientemente seleccionado de H, y C₁₋₄ alquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable de un solvato del mismo; o un metabolito biológicamente activo del mismo;

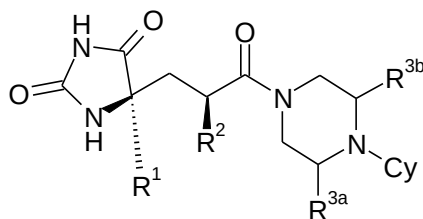
siempre que:

- R¹ y R² no sean simultáneamente H, y
- cuando R¹ sea Me, y R² sea H, entonces Cy no sea



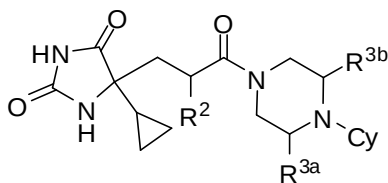
o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato, o la sal del solvato del mismo.

- 2) 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 II:



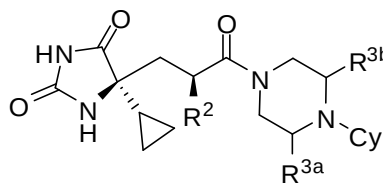
II

- 3) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde R¹ es H.
- 4) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde R¹ es C₁₋₄ alquilo.
- 5) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde R¹ es C₃₋₇ cicloalquilo monocíclico.
- 6) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 1, en donde el compuesto está de acuerdo con las fórmulas IIIa o IIIb:



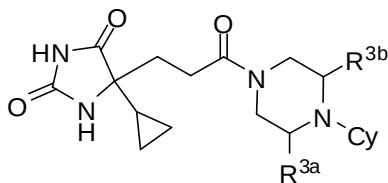
IIIa

o



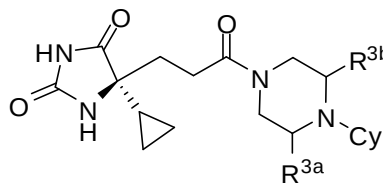
IIIb

- 7) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en donde R² es C₁₋₄ alquilo.
- 8) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto está de acuerdo con las fórmulas IVa o IVb:



IVa

o



IVb

- 9) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en donde cada R^{3a}, y R^{3b} es independientemente seleccionado de H, y CH₃.
- 10) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, en donde Cy es un arilo de 6 - 10 miembros, sustituido con uno a cuatro grupos R⁶ independientemente seleccionados.
- 11) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, en donde Cy es fenilo sustituido con uno a cuatro grupos R⁶ independientemente seleccionados.
- 12) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11, donde cada R⁶ es F, Cl, CN, -CH₃, o NO₂.
- 13) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es seleccionado de

5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenilo)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,

5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-5-fluoro-fenilo)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,

(5S)-5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorofenilo)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

(5S)-5-ciclopropil-5-[(2S)-3-[(3S)-4-(3,4-difluorofenilo)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

5-[3-[(3S)-4-(4-clorofenilo)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,

5-[3-[4-(3,4-difluorofenilo)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,

5-[2-[4-(3,5-diclorofenilo)piperazin-1-carbonil]butil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,

(S)-5-((S)-3-((S)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,

5-[3-[4-(3-clorofenilo)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,

5-[3-[4-(3-cloro-2-metil-fenilo)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,

tert-butil N-[2-[4-[3-[4-(3,4-difluorofenilo)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]etil]carbamato,

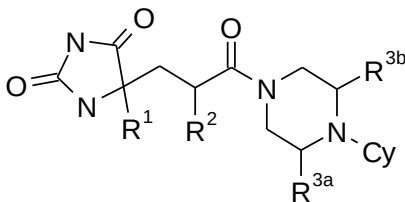
(5S)-5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorofenilo)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenilo)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
5-ciclopropil-5-[3-[4-(3,5-diclorofenilo)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-dione,
(5R)-5-[(2S)-3-[(3S)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenilo)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-[3-fluoro-5-(1H-pirazol-4-il)fenilo]-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorofenilo)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
5-[3-[4-(3,5-diclorofenilo)piperazin-1-il]-2-(hidroximetil)-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorofenilo)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
5-[3-[(3S)-4-(3-clorofenilo)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
5-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3,5-difluoro-fenilo)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorofenilo)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
5-[3-[4-(3,5-diclorofenilo)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-metilsulfoniletile)imidazolidina-2,4-diona,
5-[3-[4-(3,5-diclorofenilo)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
(5S)-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorofenilo)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-dione,
5-[3-[(3S)-4-(3-fluorofenilo)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
5-[3-[4-(4-cloro-3,5-difluoro-fenilo)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,
5-ciclopropil-5-[3-[4-(5-fluoro-2-metil-fenilo)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
5-[3-[4-(3,5-diclorofenilo)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,
y

5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorofenilo)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona.

- 14) Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 13.
- 15) Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 que comprende un agente terapéutico adicional.
- 16) La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el agente terapéutico adicional es un agente para la profilaxis y/o el tratamiento de las condiciones inflamatorias y/o enfermedades que involucran la degradación del cartílago y/o la interrupción de la homeostasis del cartílago.

REIVINDICACIONES

1) Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



I

donde:

R¹ es:

- H
- C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con ~~uno o más~~ uno a cuatro grupos R₄ seleccionados independientemente;
- C₃₋₇ cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido con ~~uno o más~~ uno a cuatro grupos R₄ seleccionados independientemente;
- heterocicloalquilo monocíclico de 4 - 7 miembros, que comprende de 1 a 2 heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O, y S, opcionalmente sustituido con ~~uno o más~~ uno a cuatro C₁₋₄ alquilo, -C(=O)C₁₋₄ alquilo, o -C(=O)OC₁₋₄ alquilo, independientemente seleccionados;
- fenilo, opcionalmente sustituido con ~~uno o más~~ uno a cuatro grupos R⁵ independientemente seleccionados;
- fenilo fusionado a un heterocicloalquilo monocíclico de 5 - 6 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S, cuyo heterocicloalquilo es opcionalmente sustituido con ~~uno o más~~ uno a cuatro =O,
- heteroarilo monocíclico de 5 - 6 miembros, que comprende de 1 a 2 heteroátomos, independientemente seleccionados de N, O, y S, opcionalmente sustituido con ~~uno o más~~ uno a cuatro grupos R⁵ independientemente seleccionados;

R² es independientemente seleccionado de:

- H,
- OH,
- C₁₋₄ alcoxi, y
- C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno de:

- OH,
- -CN,
- C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con un fenilo, y
- heteroarilo monocíclico de 5 - 6 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S, opcionalmente sustituidos con ~~uno o~~ más uno a cuatro C₁₋₄ alquilo independientemente seleccionados;

Cada R^{3a}, y R^{3b} es independientemente seleccionado de:

- H, y
- C₁₋₄ alquilo;

Cy es

- un arilo monocíclico o bicíclico fusionado de 6 - 10 miembros, opcionalmente sustituido con ~~uno o más~~ uno a cuatro grupos R⁶ independientemente seleccionados;
- un heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5 - 10 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituidos con ~~uno o más~~ uno a cuatro grupos R⁶, independientemente sustituidos;

R⁴ es

- halo,
- OH,
- -CN,
- C₁₋₄ alquilo,
- C₁₋₄ alcoxy opcionalmente sustituido con C₁₋₄ alcoxi, o fenilo,
- C₁₋₄ tioalcoxi,
- heterocicloalquilo monocíclico de 4 - 7 miembros que comprende ~~uno o más~~ uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, S, and O, opcionalmente sustituidos con ~~uno o más~~ uno a cuatro de halo, o -C(=O)OC₁₋₄ alquilo,
- fenilo,
- -S(=O)₂C₁₋₄ alquilo
- -C(=O)OR^{7a}
- -C(=O)NR^{7b}R^{7c}
- -NHC(=O)OR^{7d}
- -NHC(=O)R^{7e}
- -NR^{8a}R^{8b};

cada R⁵ es

- halo,
- OH,
- -CN,
- C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con ~~uno o más~~ uno a cuatro de: halo, -NR^{9a}R^{9b}, o -C(=O)NR^{9c}R^{9d}, independientemente seleccionados;
- C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con -NR^{9e}R^{9f}, o
- -S(=O)₂C₁₋₄ alquilo;

cada R⁶ es

- halo,
- -CN,
- -NO₂,
- -CH₃,
- heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5 - 10 miembros que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituidos con ~~uno o más~~ uno a cuatro de: halo, C₁₋₄ alquilo, o C₁₋₄ alcoxi independientemente seleccionados;
- -NR^{9g}R^{9h};

cada uno de R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, o R^{7e}, es

- H, o
- C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con OH, o C₁₋₄ alcoxi;

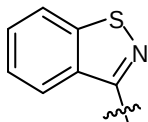
cada uno de R^{8a}, o R^{8b} es independientemente seleccionado de:

- H, y
- C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con OH, C₁₋₄ alcoxi, o fenilo;

cada uno de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, R^{9e}, R^{9f}, R^{9g}, y R^{9h} es independientemente seleccionado de H, y C₁₋₄ alquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable de un solvato del mismo; o un metabolito biológicamente activo del mismo;

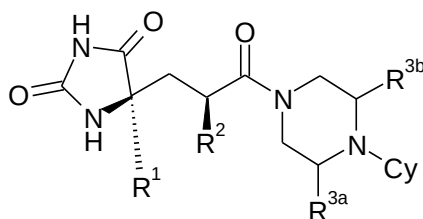
siempre que:

- R¹ y R² no sean simultáneamente H, y
- cuando R¹ sea Me, y R² sea H, entonces Cy no sea



o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato, o la sal del solvato del mismo.

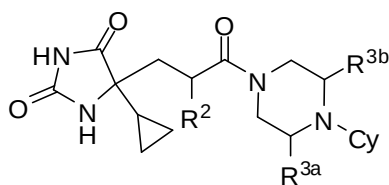
- 2) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto está de acuerdo con la Fórmula II:



II

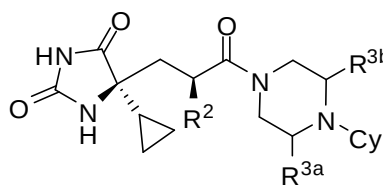
~~en donde R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, y Cy son como están definidos anteriormente.~~

- 3) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde R¹ es H.
- 4) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde R¹ es C₁₋₄ alquilo.
- 5) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde R¹ es C₃₋₇ cicloalquilo monocíclico.
- 6) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 1, en donde el compuesto está de acuerdo con las fórmulas IIIa o IIIb:



IIIa

o



IIIb

~~en donde R², R^{3a}, R^{3b} y Cy son como están descritos en la reivindicación 1.~~

-
- IVa
 o
IVb

- 9) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en donde cada R^{3a}, y R^{3b} es independientemente seleccionado de H, y CH₃.
- 10) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, en donde Cy es un arilo de 6 - 10 miembros, sustituido con ~~uno o más~~ uno a cuatro grupos R⁶ independientemente seleccionados.
- 11) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, en donde Cy es fenilo sustituido con ~~uno o más~~ uno a cuatro grupos R⁶ independientemente seleccionados.
- 12) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11, donde cada R⁶ es F, Cl, CN, -CH₃, o NO₂.
- 13) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es seleccionado de

5-[3-[(3S)-4-(4-clorofenilo)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,

5-[3-[4-(3,4-difluorofenilo)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,
5-[2-[4-(3,5-diclorofenilo)piperazin-1-carbonil]butil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
(S)-5-((S)-3-((S)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-
(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,
5-[3-[4-(3-clorofenilo)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,
5-[3-[4-(3-cloro-2-metil-fenilo)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-
diona,
tert-butil N-[2-[4-[3-[4-(3,4-difluorofenilo)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-
4-il]etil]carbamato,
(5S)-5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorofenilo)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-
2,4-diona,
5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenilo)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-
piridil)imidazolidina-2,4-diona,
5-ciclopropil-5-[3-[4-(3,5-diclorofenilo)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidine-2,4-dione,
(5R)-5-[(2S)-3-[(3S)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenilo)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-
imidazolidina-2,4-diona,
5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-[3-fluoro-5-(1H-pirazol-4-il)]fenilo]-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-
propil]imidazolidina-2,4-diona,
5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorofenilo)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-
propil]imidazolidina-2,4-diona,
5-[3-[4-(3,5-diclorofenilo)piperazin-1-il]-2-(hidroximetil)-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorofenilo)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-
2,4-diona,
5-[3-[(3S)-4-(3-clorofenilo)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-
diona,
5-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3,5-difluoro-fenilo)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-
imidazolidina-2,4-diona,
5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorofenilo)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-
diona,
5-[3-[4-(3,5-diclorofenilo)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-metilsulfoniletil)imidazolidina-2,4-
diona,
5-[3-[4-(3,5-diclorofenilo)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
(5S)-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorofenilo)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidine-2,4-
dione,

5-[3-[(3S)-4-(3-fluorofenilo)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,

5-[3-[4-(4-cloro-3,5-difluoro-fenilo)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,

5-ciclopropil-5-[3-[4-(5-fluoro-2-metil-fenilo)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

5-[3-[4-(3,5-diclorofenilo)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,
y

5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorofenilo)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona.

14) Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 13.

15) Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 que comprende un agente terapéutico adicional.

~~16) Una composición o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 13, o una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 14 o 15 para su uso en la medicina.~~

~~17) Una composición o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 13 o una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 14 ó 15, para su uso en la profilaxis y/o en el tratamiento de las condiciones inflamatorias, y/o en enfermedades que involucren la degradación del cartílago y/o la interrupción de la homeostasis del cartílago.~~

~~18)~~ 16) La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el agente terapéutico adicional es un agente para la profilaxis y/o el tratamiento de las condiciones inflamatorias y/o enfermedades que involucren la degradación del cartílago y/o la interrupción de la homeostasis del cartílago.