



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

Expediente	NC2017/0006174
Patente	COMPUESTOS INHIBIDORES DE ADAMTS, DERIVADOS DE 5-[(PIPERAZIN-1-IL)-3-OXOPROPIL] IMIDAZOLIN-2,4-DIONA
Solicitante	GALAPAGOS NV y LES LABORATOIRES SERVIER
Asunto	RESPUESTA AL OFICIO 8700 de 2018

CLAUDETTE VERNOT HERNÁNDEZ, mayor de edad, identificada con la cédula de ciudadanía No. 51.722.517 expedida en Bogotá, portadora de la tarjeta profesional No. 57.111 del Consejo Superior de la Judicatura, actuando en calidad de apoderada de GALAPAGOS NV y LES LABORATOIRES SERVIER, 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 requerimiento efectuado mediante Oficio 8700 de 2018, notificado el 18 de julio de 2018.

I. RESPUESTA A LOS REQUERIMIENTOS

1. Reivindicaciones (Art. 30 D 486, Art. 22 PCT)

- **Reivindicación 1:** Manifiesta el examinador que la reivindicación 1 carece de concisión y sustento descriptivo, ya que reclama los solvatos y sales aceptables de un solvato de los compuestos reclamados. Sin embargo, la solicitud carece de información que permita verificar el verdadero desarrollo de dichos solvatos, ya que no se divulga el método que permite su obtención y no se caracteriza apropiadamente cada solvato incluyendo tipo de solvente y la relación de solvente/activo. Adicionalmente, se reclaman metabolitos biológicamente activos de los compuestos reclamados, los cuales también carecen de concisión y sustento descriptivo, toda vez que no se divulgan las estructuras químicas de estos ni qué tipo de actividad biológica puedan tener.

La reivindicación 1 carece del requisito de concisión toda vez que abarca una amplia variabilidad estructural dentro de los radicales propuestos para cada uno de los sustituyentes del grupo farmacofórico. Esta amplia variabilidad no necesariamente guarda una relación estructural que haga evidente para una persona versada en la materia la intercambiabilidad de los mismos; de tal manera, que la materia ejemplificada y ensayada no evidencia que todos los compuestos reivindicados sean una solución al problema técnico planteado.

En consecuencia, sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizados y probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

- **Reivindicaciones 1, 6, 7, 9 – 12 y 14:** señala el examinador que no son claras, dado que las expresiones “opcionalmente sustituida” y “cualquiera de las reivindicaciones” puede inducir a confusiones en la interpretación del objeto de la invención.
- **Reivindicaciones 15 y 16:** El Examinador considera que estas reivindicaciones son concisas porque las expresiones: “agente terapéutico”, “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” comprenden una indefinida cantidad de principios activos que no limitan el alcance de las reivindicaciones; así mismo, tampoco se evidencian estudios que demuestren resultados derivados de una forma farmacéutica que incluya otro principio activo adicional a los compuestos de la presente solicitud. Por tal motivo, manifiesta que estas reivindicaciones no se tendrán en cuenta y sugiere retirarlas.

Teniendo en cuenta las observaciones realizadas por el examinador y, con el fin de garantizar la concesión de la patente, proponemos modificar el conjunto de reivindicaciones.

Por favor consulte el conjunto de reivindicaciones adjunto en el cual se han eliminado las reivindicaciones originales 1 - 5, así como las reivindicaciones originales 15 y 16.

La nueva reivindicación pendiente 1 está dirigida a compuestos de fórmula IIIa y IIIb y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Con lo anterior, la solicitante espera que la objeción por carencia de concisión y sustento descriptivo presentada en contra de las reivindicaciones sea superada.

2. Nivel inventivo (Art 18 D486)

El Examinador manifiesta que D1 es el documento más cercano de la técnica anterior, porque divulga compuestos inhibidores de ADAMTS-5, útiles en la prevención y tratamiento de la osteoartritis (Pág. 9, líneas 5 - 8) y señala que la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1 consiste en que la presente solicitud incluye el grupo imidazolin-2,4-diona.

El Examinador, considera que la incorporación del grupo imidazolin-2,4-diona en compuestos inhibidores de agreganastas, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a compuestos útiles para el tratamiento de enfermedades musculo - esqueléticas como la osteoartritis (Pág. 4, líneas 3 - 14), porque tienen la capacidad de inhibir agreganastas.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría el grupo imidazolin-2,4-diona del documento D2 en los compuestos divulgados en el documento D1, con la expectativa razonable de obtener compuestos inhibidores de agreganastas (ADAMTS) alternativos, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo que la considera obvia.

Igualmente, plantea una objeción al nivel inventivo de las reivindicaciones 2 a 5, 7, 9 a 12 y 14, con fundamento en las divulgaciones de los documentos D1 y D2.

Frente a las anteriores objeciones, es necesario aclarar, en primer lugar, que cuando se evalúa un nivel inventivo, la pregunta a ser respondida **no** es si un experto en la materia **podría** llegar a la presente invención a partir de la técnica anterior, **sino** más bien si dicho experto **llegaría** a la presente invención a partir de la técnica anterior.

En segundo lugar, se aclara que los compuestos de D1 son, estructuralmente, muy alejados de los compuestos de la presente invención. Incluso si el examinador ha usado el compuesto 34 de la página 54 de D1 como comparación, debido a que tiene una fracción de oxo-piperazina (la cual corresponde a la variable D en D1), este grupo D ni siquiera pertenece a las características esenciales de los compuestos de D1 y representa una selección **arbitrariamente aleatoria**.

De hecho, D1 representa una plataforma de lanzamiento muy pobre porque las características esenciales de la reivindicación 1 de D1, como se muestra en la tabla en la página 7 de la traducción del reporte del examen, difieren ampliamente de la presente invención.

Luego, el examinador selecciona D2 como una combinación de la técnica anterior, debido a que divulga inhibidores de las metaloproteinasas y la agreganasa se cita como un objetivo potencial.

Aunque los compuestos de D2 poseen una fracción de hidantoína, el examinador ha descartado de nuevo **de forma arbitraria** el resto de las características esenciales, es decir, el patrón de sustitución de la hidantoína y el ciclo -CR⁶R⁸-CR³R⁴- (N (C = O)) - (anillo A) – fracción CR^{5b}R^{5c}) -X-CR¹R^{1a}) -B. De hecho, la hidantoína no puede considerarse de forma aislada y mantenerse como el único grupo responsable de la actividad farmacológica de los compuestos de D2, lo que tiene que considerarse es la totalidad de D2.

Partiendo de D1, solo o en combinación con D2, el Examinador simplemente se enfrentaría con 2 series químicas diferentes. Ni D1 ni D2 contienen ningún indicador que apunte hacia los compuestos de la presente invención y, en consecuencia, el experto no **llegaría** a la presente invención, y mucho menos con la expectativa de mantener la actividad. Cualquier otro hallazgo tiene que ser el resultado de una visión **retrospectiva**.

Por lo anterior, consideramos que los argumentos expuestos son suficientes para superar las objeciones presentadas por el Examinador, razón por la cual, respetuosamente le solicitamos que reconsidere este punto, toda vez que, el objeto de la nueva reivindicación 1 es inventivo sobre las divulgaciones de la técnica anterior, sólo o en combinación y, en consecuencia, cumple con los requisitos de patentabilidad. Lo mismo sucede con el objeto respectivo de las reivindicaciones dependientes 2 - 9.

3. ANEXOS

1. Nuevo capítulo de reivindicaciones.

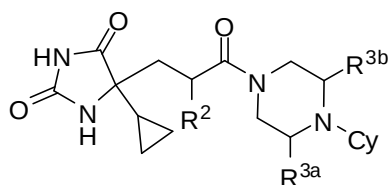
Atentamente,



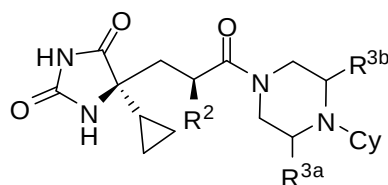
Claudette Vernot Hernández
C.C. No. 51.722.517 de Bogotá.
T.P. No. 57.111 del C.S de la J.

REIVINDICACIONES

- 1) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es de acuerdo con la Fórmula III a o IIIb :



IIIa



IIIb

o

en donde

R² se selecciona independientemente de:

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

cada R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente de:

- H, y
- C₁₋₄ alquilo

Cy es

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

cada R⁶ es

- halo,
- -CN,
- -NO₂,

- -CH_3 ,
- heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5 - 10 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro halo, C_{1-4} alquilo o C_{1-4} alcoxi seleccionado independientemente o
- $\text{-NR}^{9g}\text{R}^{9h}$;

cada R^{9g} y R^{9h} se selecciona independientemente de H, y C_{1-4} alquilo;

- 2) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^2 es alquilo C_{1-4} .
- 3) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^2 es H
- 4) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1- 3, en donde cada R^{3a} , y R^{3b} se selecciona independientemente de H, y CH_3 .
- 5) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1- 4, en el que Cy es arilo de 6 - 10 miembros, sustituido con de uno a cuatro grupos R^6 independientemente seleccionados.
- 6) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en donde Cy es fenilo sustituido con de uno a cuatro grupos R^6 seleccionados independientemente.
- 7) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las reivindicaciones 5 o 6, en donde cada R^6 es F, Cl, CN, -CH_3 , o NO_2 .
- 8) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de

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

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

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

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

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

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

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

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

5-ciclopropil-5- [3- [4- (3 , 5- diclorofenil) piperazin-1-il] -2-metil-3-oxo-propil] imidazolidina-2,4-diona,
5-ciclopropil-5- [3 - [(3S) -4 [3-fluoro-5- (1H-pirazol-4-il) fenil] -3-metil-piperazin-1-il] -2-metil- 3-oxo-propil] imidazolidina-2,4-diona,
5-ciclopropil-5- [3 - [(3S) -4- (3,4-difluorofenil) -3-metil-piperazin-1-il] -2-metil-3-oxo-propil] imidazolidina-2,4 -diona,
5-ciclopropil-5- [3 - [(3S) -4- (3 , 4- diclorofenil) -3-metil-piperazin-1-il] -3-oxo-propil] imidazolidina-2,4-diona,
(5S) - ciclopropil- 5- [3 - [(3S) -4- (3,5-difluorofenil) -3-metil-piperazin-1-il] -3-oxo-propil] imidazolidina-2,4-diona,
5-ciclopropil-5- [3- [4- (5-fluoro-2-metil-fenil) piperazin -1-il] -2-metil-3-oxo-propil] imidazolidina-2,4-diona,

- 9) Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 .