

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

|
2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS R. OLARTE.
E-mail: office@olarteraisbeck.com.

ASUNTO	Radicación	09-127785
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	008

114705

Patente de Invención	☐	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☐	Cap. I ☐	Cap. II ☐

No. Solicitud Internacional PCT/IB2008/001125
Fecha de Presentación Internacional 05 de mayo de 2008.

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 173 a 377	10/noviembre/2009
Reivindicaciones:	Folios 378 a 387	10/noviembre/2009
	Folios 448 a 455	14/octubre/2011
Oposiciones:	Folios 416 a 438	14/abril/2011 LAFRANCOL
Respuesta del solicitante:	Folios 443 a 455	14/octubre/2011
Prioridad:	US 60917333	11/mayo/2007

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Derivados de 6-(pirrolidin-3-il)1H-pirazolo[3,4-d]pirimin-4(5H)-ona útiles como inhibidores de PDE9" (modificado en el folio 409).

El problema planteado en esta solicitud consiste en suministrar compuestos inhibidores de la PDE9.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (I) y composiciones que lo contienen.



Compuesto I

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 487/04.

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literales (a) – (d))

El objeto de las reivindicaciones 10–15 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación no es concisa porque el alcance de la reivindicación 1 va más allá que el contenido divulgado en la descripción, se invita al solicitante modificar la reivindicación 1 para restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado ó probado, es decir, que se encuentran debidamente sustentados en la descripción. El siguiente cuadro ejemplifica la afirmación anterior y presenta los sustituyentes que se encuentran soportados en la descripción.

SUSTITUYENTES DE ACUERDO CON LA REIVINDICACIÓN 1 DE LA SOLICITUD		SUSTITUYENTES SOPORTADOS EN LA DESCRIPCIÓN
R	alquilo(C ₂ -C ₆), alquenilo(C ₂ -C ₆), alquinilo, (C ₃ -C ₈) cicloalquilo heterocicloalquilo arilo y heteroarilo Cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste de alquilo (C ₁ -C ₄), alcoxi (C ₁ C ₄), halo, y haloalquilo (C ₁ -C ₄)	alquilo(C ₂ -C ₆), cicloalquilo heterocicloalquilo
R ₁	hidrógeno, alquilo(C ₁ -C ₄) alquenilo(C ₂ -C ₄) alquinilo(C ₂ -C ₄) haloalquilo(C ₁ -C ₄) ciclopropilo	hidrógeno, alquilo(C ₁ -C ₄)
R ₂	alquilo(C ₁ -C ₄) alquenilo(C ₂ -C ₄) alquinilo(C ₂ -C ₄) haloalquilo(C ₁ -C ₄) heteroarilo seleccionado del grupo que consta de piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, y pirazinilo, y ER ₅ , en el que el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo (C ₁ -C ₄) y haloalquilo (C ₁ -C ₄)	alquilo(C ₁ -C ₄) haloalquilo(C ₁ -C ₄) heteroarilo seleccionado del grupo que consta de piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, y pirazinilo, y ER ₅
R ₃	hidrógeno alquilo(C ₁ -C ₄) alquenilo(C ₂ -C ₄), alquinilo(C ₂ -C ₄), cicloalquilo(C ₃ -C ₆) haloalquilo(C ₁ -C ₄)	hidrógeno alquilo(C ₁ -C ₄) cicloalquilo(C ₃ -C ₆) haloalquilo(C ₁ -C ₄)

6. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Lafrancol

Afirma el oponente que esta solicitud pretende obtener patente para una serie de composiciones y combinaciones farmacéuticas que corresponden a inhibidores de PDE9 para ser empleadas en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y cognitivos como Alzheimer y esquizofrenia, los cuales son conocidos y no presentan novedad.

En otro aparte, manifiesta que las composiciones farmacéuticas que involucran agentes como Donepezilo, Galantamina, Rivastigmina, Memantina, Tacrina son plenamente conocidas y refiere las patentes EP 296560, US 4895841, DE 3805744, US 5602176 y US 3391142 donde se dan a conocer los compuestos y composiciones que contienen los principios activos Donepezilo, Galantamina y Memantina. Adicionalmente, manifiesta que la molécula Tacrina está plenamente identificada a pesar de no poseer patentes, concluyendo que las composiciones y combinaciones farmacéuticas no poseen novedad y nivel inventivo por ser plenamente conocidas y adjunta para demostrar ello fotocopias del "The Index Merck".

De igual forma, afirma que las combinaciones farmacéuticas objeto de la solicitud, no se consideran invenciones debido a que la mezcla (combinaciones) de producto (moléculas) y su variación, bien sea en uso, forma, dimensión o de materia. Por lo tanto, NO se consideran invenciones por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial, nivel inventivo y novedad, luego NO pueden acceder a beneficios patentarios.

Finalmente, el opositor solicitó tener como prueba los siguientes documentos:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	The Merck Index Fourteenth Edition. 2006. Pág. 143-144, 578,1007,1422-1423 y 1550	"An encyclopedia of chemical, drugs and biologicals"	2006

Respuestas del Solicitante

El solicitante señala que el opositor 1.) Argumenta que las composiciones y combinaciones farmacéuticas que corresponden a inhibidores de PDE9 carecen de novedad y nivel inventivos puesto que ya eran conocidas en el estado del arte. Anotando que el Donepezilo, Galantamina, Rivastigmina, Memantina, Tacrina son moléculas conocidas y reveladas por ejemplo en el Index Merck y las patentes EP 296560 y US 4895841 para el Donepezilo, DE 3805744 y US 5602176 para la Rivastigmina y US 3391142 para la Memantina y que 2.) Concluye que no es posible conceder beneficio de patente a formulaciones que contienen moléculas conocidas en el arte previo.

El solicitante manifiesta respetuosamente que el opositor no ha comprendido adecuadamente el objeto de la invención reivindicada. Dado que esta revela y reclama derivados de la 6-(pirrolidin-3-il)1H-pirazolo[3,4-d]pirimin-4(5H)-ona como inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa tipo 9 (PDE9). Afirma que una persona medianamente versada en la materia fácilmente apreciaría que los documentos de estado del arte citados por el opositor no son relevantes para la invención, porque estos divulgan activos que de acuerdo con el capítulo descriptivo, podrían en el mejor de los casos, estar incluidos en las combinaciones farmacéuticas que incluyan compuestos de la presente invención.

Adicionalmente, empleando las estructuras químicas de los compuesto Donepezilo, Galantamina, Rivastigmina, Memantina y Tacrina afirma que ningún documento refiere o sugiere compuestos derivados 6-(pirrolidin-3-il)1H-pirazolo[3,4-d]pirimin-4(5H)-ona y concluyen que los compuestos son estructuralmente muy lejanos y no relacionados con los que son objeto de su solicitud y que ninguno de ellos son reclamados en forma individual porque fueron referidos en el capítulo reivindicatorio como posibles combinaciones con los activos de la invención.

Finalmente, manifiesta que ninguno de los documentos afecta la novedad o nivel inventivo de la invención y señala que el análisis del nivel inventivo no puede estar basado 1.) En si es posible o no obtener la invención reclamada, pues claramente es posible o 2.) Si las técnicas aplicadas en el desarrollo de la invención son comunes u obvias, sino que el método de la invención podría derivarse de manera evidente del arte previo.

Respuesta del Examinador Técnico

Los documentos presentados en la oposición no desvirtúan la novedad o el nivel inventivo del objeto de esta solicitud por esta no se refiere a ningún derivado de los compuestos Donepezilo, Galantamina, Rivastigmina, Memantina y Tacrina sino a derivados de la 6-(pirrolidin-3-il)1H-pirazolo[3,4-d]pirimin-4(5H)-ona y en el capítulo reivindicatorio solo hace mención a estos compuesto para la combinación farmacéutica con a otro principio activo objeto de esta invención y para el manejo de enfermedades asociables a la acción inhibidora de PDE9.

De igual forma, se le informa al opositor sobre la existencia de una modalidad de patente denominada "Invención por combinación" empleada para obtener el privilegio de patente cuando se reúnen elementos conocidos, pero son en sí una nueva solución técnica a un problema técnico. La cual es susceptible de obtener si cumple los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial. Por lo cual la afirmación donde se manifiesta que "las combinaciones farmacéuticas no se consideran invenciones debido a que la mezcla (combinaciones) de producto (moléculas) y su variación, bien sea en uso, forma, dimensión o de materia. Por lo tanto, NO se consideran invenciones por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial, nivel inventivo y novedad, luego NO pueden acceder a beneficios patentarios" es imprecisa.

De igual modo, se le informa al solicitante que las patentes DE 3805744 y US 5602176 hacen referencia a la molécula Galantamina y no a la Rivastigmina como lo afirma.

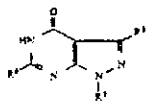
Finalmente, se concluye que los documentos presentados en la Oposición no desvirtúan la Novedad ó el Nivel Inventivo del objeto de esta solicitud; por lo cual no se considerarán dentro del Examen de Patentabilidad.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: mayo 11 de 2007 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US 5294612	6-heterocyclyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ones,	15/marzo/1994
D2	US 8044060	6-cyclylmethyl- and 6-alkylmethyl pyrazolo[3,4-D]pyrimidines, methods for their preparation an methods for their use to treat impairments of perception, concentration, learning and/or memory.	18/noviembre/2004

D1: <http://www.google.com/patents/US5294612> divulga una serie de compuestos 6 – heterociclil- pirazolo[3,4-d]pirimin-4(5H)-onas inhibidores de la actividad enzimática de la fosfodiesterasa (PDE) útiles en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares de fórmula I y las composiciones que las contienen.



Compuesto I

D2: <http://www.google.com/patents/US8044060> divulga (Pág. 1, Col. 2) una serie de compuestos 6-cicilmetil y 6-alkuilmetil pirazolo[3,4-d]pirimin-4(5H)-onas inhibidores del efecto de la c-GMP fosfodiesterasa PDE9A y por lo tanto, útiles para el tratamiento de la pérdida de percepción, concentración, aprendizaje y/o memoria.

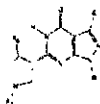


Compuesto I

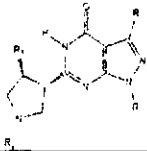
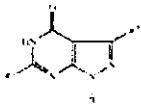
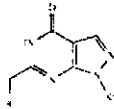
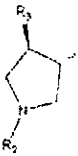
8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 corresponde a un compuesto de fórmula.



Compuesto I.

Solicitud	D1	D2
Un compuesto de fórmula I  R	Un compuesto de fórmula I  R ¹	Un compuesto de fórmula I  R ²
alquilo(C ₂ -C ₆) alqueno(C ₂ -C ₆) alquino(C ₃ -C ₈) cicloalquilo heterocicloalquilo arilo y heteroarilo Cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste de alquilo (C ₁ -C ₄), alcoxil (C ₁ -C ₃), halo, y haloalquilo (C ₁ -C ₂)	Hidrógeno alquilo cicloalquilo(C ₄ -C ₇) arilo y heteroarilo Opcionalmente sustituido por amino,halógeno,alquilo,carboxil, lacxi inferior,carbomoi, nitro y ciano	fenil heteroaril
R ₁ hidrógeno, alquilo(C ₁ -C ₂) alqueno(C ₂ -C ₄) alquino(C ₂ -C ₄) haloalquilo(C ₁ -C ₂) ciclopropilo.	R ³ Hidrógeno Alquilo inferior Trifluorometilo Halógeno cicloalquilo	Hidrógeno
 R ² y R ³	R ⁵ Es un anillo heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno.	donde R ¹ es alquilo(C ₁ -C ₈) alqueno(C ₂ -C ₈) alquino(C ₂ -C ₈) cicloalquilo(C ₃ -C ₈)
alquilo(C ₁ -C ₄) alquino(C ₁ -C ₂) haloalquilo(C ₁ -C ₂) heteroaril o seleccionado del grupo que consta de piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, y ER ₂ , en el que el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo (C ₁ -C ₂) y haloalquilo (C ₁ -C ₂)	R ⁶ es opcionalmente sustituido donde los nitrógenos o 1 o 2 de los átomos de carbono pueden estar sustituido de igual o diferente manera por un grupo seleccionado alquilo inferior halógeno trifluoroacetilo heteroarilo	R ¹ es opcionalmente sustituido alquilo(C ₁ -C ₂) trifluorometilo trifluorometoxilo heteroarilaminocarboxilo cicloalquilo(C ₃ -C ₈)

El documento D1 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan una serie de compuestos caracterizados por ser derivados de la 6-(pirrolidin-3-il)1H-pirazolo[3,4-d]pirimin-4(5H)-ona inhibidores de la actividad enzimática de la fosfodiesterasa (PDE) útiles en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades asociables.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto I del documento D1 corresponde a que 1.) La invención define en la posición 6 del anillo 1H-pirazolo[3,4-d]pirimin-4(5H)-ona un sustituyente pirrolidin-3-il y el documento D1 lo define como un anillo heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno opcionalmente sustituido.

Las diferencias entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto I del documento D2 corresponden a 1.) La invención define en la posición 6 del anillo 1H-pirazolo[3,4-d]pirimin-4(5H)-ona un sustituyente pirrolidin-3-il y el documento D2 no refiere un sustituyente pirrolidin-3-il sino un metilo opcionalmente sustituido en esta posición.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo seleccionar de los compuestos de fórmula I conocidos en D1 aquellos caracterizados por ser derivados de la 6-(pirrolidin-3-il)1H-pirazolo[3,4-d]pirimin-4(5H)-ona para obtener inhibidores de la acción enzimática de la fosfodiesterasa y específicamente de la PDE9.

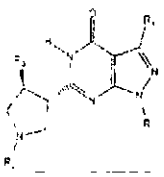
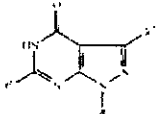
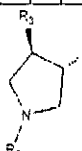
Sin embargo, el documento D1 indica que los compuesto con un anillo heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno en la posición 6 del anillo 1H-pirazolo[3,4-d]pirimin-4(5H)-ona son inhibidores de la acción enzimática de la fosfodiesterasa, sin especificar si la acción es selectiva frente al subtipo PDE9 y dado que el documento D2 refiere una serie de compuesto caracterizados porque presentan una serie de sustituyentes ciclometil y alquilmetil en la posición 6 del anillo 1H-pirazolo[3,4-d]pirimin-4(5H)-ona que son inhibidores específicos del efecto de la fosfodiesterasa PDE9A.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría suficientemente motivada para seleccionar los compuestos derivados de la 6-(pirrolidin-3-il)1H-pirazolo[3,4-d]pirimin-4(5H)-ona para obtener inhibidores de la acción enzimática de la fosfodiesterasa y específicamente de la PDE9 de los compuestos divulgados por el documento D1 como compuestos alternativos a los compuestos divulgados en D2. Por lo cual la selección efectuada en la reivindicación 1 se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2-6 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

La reivindicación 7 corresponde a una composición farmacéutica, la cual comprende, el compuesto de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1-6 o su sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica:

Solicitud	D1
Composición farmacéutica que contiene	Composición farmacéutica que contiene
Un compuesto de formula I	Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de formula I
	
R	R ¹
alquilo(C ₂ -C ₆) alquenilo(C ₂ -C ₆) alquinilo(C ₃ -C ₆) cicloalquilo heterocicloalquilo arilo y heteroarilo	alquilo cicloalquilo(C ₄ -C ₇) arilo y heteroarilo
Cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste de alquilo (C ₁ -C ₄), alcoxi (C ₁ -C ₄), halo, y haloalquilo (C ₁ -C ₄)	Opcionalmente sustituido por amino, halógeno, alquilo, carboxil, lacto inferior, carbomoi, nitro y ciano
R ₁	R ³
hidrógeno, alquilo(C ₁ -C ₄) alquenilo(C ₂ -C ₄) alquinilo(C ₂ -C ₄) haloalquilo(C ₁ -C ₄) ciclopropilo.	Hidrógeno Alquilo inferior Trifluorometilo Halógeno cicloalquilo
	R ⁵
R ² y R ³	Es un anillo heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno.
R ² y R ³	R ⁵ es opcionalmente sustituido
alquilo(C ₁ -C ₄) alquinilo(C ₂ -C ₄) haloalquilo(C ₁ -C ₄) heteroarilo seleccionado del grupo que consta de piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, y pirazinilo, y ER ₅ , en el que el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo (C ₁ -C ₄) y haloalquilo (C ₁ -C ₄)	donde los nitrógenos o 1 o 2 de los átomos de carbono pueden estar sustituido de igual o diferente manera por un grupo seleccionado
	alquilo inferior halógeno trifluoroacetilo heteroarilo
Un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable	Con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable

El documento D1 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 7 porque divulgan una serie composiciones farmacéuricas que comprenden derivados de la 6-(pirrolidin-3-il)1H-pirazolo[3,4-d]pirimin-4(5H)-ona inhibidores de la actividad enzimática de la fosfodiesterasa (PDE) útiles en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades asociables .

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición farmacéutica del documento D1 corresponde a la característica a que 1.) La invención define para el compuesto I en la posición 6 del anillo 1H-pirazolo[3,4-d]pirimin-4(5H)-ona un sustituyente pirrolidin-3-il y el documento D1 lo define como un anillo heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno

opcionalmente sustituido.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo seleccionar de las composiciones farmacéuticas conocidas en D1 aquellas caracterizadas porque comprenden derivados de la 6-(pirrolidin-3-il)1H-pirazolo[3,4-d]pirimin-4(5H)-ona para obtener composiciones alternativas de inhibidores de la acción enzimática de la fosfodiesterasa y específicamente de la PDE9.

Sin embargo, el documento D1 indica que los compuesto con un anillo heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno en la posición 6 del anillo1H-pirazolo[3,4-d]pirimin-4(5H)-ona son inhibidores de la acción enzimática de la fosfodiesterasa, sin especificar si la acción es selectiva frente al subtipo PDE9.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría suficientemente motivada para seleccionar de las composiciones farmacéuticas conocidas en D1 aquellas caracterizadas porque comprenden derivados de la 6-(pirrolidin-3-il)1H-pirazolo[3,4-d]pirimin-4(5H)-ona como composiciones farmacéuticas alternativas a las divulgadas en el documento D1. Por lo cual la selección efectuada en la reivindicación 7 se considera obvia.

Dado que las reivindicaciones 8 y 9 no revela alguna característica que le confiera nivel inventivo la composición, por lo cual son obvias.

10. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 5294612	1-9	Nivel Inventivo
D2	US 8044060	1-9	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 (60) 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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante (60 días) y presentarla por escrito.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

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

21 AGO. 2012
Elaborado por: Lenin Roberto Guerrero.
Revisado Por: Consuelo Leguizamón Leguizamón.
Aprobado por: José Luis Salazar López.