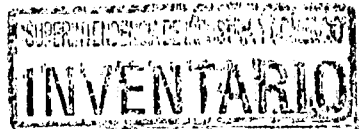


SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DA



PGT

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

ENTRADA SE NACIÓN
10-1914

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE INSUFICIENCIA
CARDIACA CRONICA QUE COMPRENDE UN COMPUESTO DERIVADO DE
PIRAZOLOPIRIMIDINONA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

DONG-A PHARMACEUTICAL CO., LTD

71. SOLICITANTE

SEOUL, COREA

DOMICILIO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

74. APODERADO

22. SANTAFE DE BOGOTÀ, D.C.

6401-2010

PETITORIO

AS: 112.618

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-001914- -00000-0000

Fecha: 2010-01-08 17:26:31 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Lve: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 60

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: DONG-A PHARMACEUTICAL CO., LTD Dirección: 252 yongdu-dong Dongdaemun-ku, Seúl 130-072, Corea Nacionalidad o Domicilio: Corea Lugar de Constitución: Corea Teléfono: Fax: E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO Dirección: Calle 70A #4 - 41, Bogotá, Colombia. Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200 E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 80.410.337 TP 57492
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Jee-Hyun SHIN, Gook-Jun AHN, Hyung-Hoo KANG, Eyoung-Ok AHN, Moo-Hi YOO. Dirección: #702 Hyundaivilla 105 Gwangjang-dong, Gwangjin-ku Seoul 143-802, RF; #2702-406 Baekhyeonmaeul Jugong Apt. Dongbaek-Dong, Giheung-ku, Yongin-si Gyeonggi-do 443-470, RF; #714-701 Salgugol Donga Apt. Yeongtong-dong, Yeongtong-ku, Suwon-si Gyeonggi-do 443-470, RF; #102-201 Baemeonmaeul 555 Yeongmun-ri, Pogok-eup, Cheoin-ku Yongin-si, Gyeonggi-do 449-813, RF; #5-801 Woosung 3cha Apt. Gaepo-1dong, Gangnam-ku Seoul 135-807, KR (Respectivamente). Nacionalidad o Domicilio: Corea		
5 PCT (86)			
Solicitud Internacional No.		PCT/RF2008/003101	Fecha 03.06.2008
Publicación Internacional No		WO2008/153282 A1	Fecha 18.12.2008
6 Título (54): COMPOSICIONES FARMACEUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA QUE COMPRENDE UN COMPUESTO DERIVADO DE PIRAZOLOPIRIMIDINONA			
7 Clasificación Internacional (51): A61K 31/519			
8 Prioridad		(33) País de Origen	(32) Fecha
SI ☒ NO ☐		KR	09.06.2007
		(31) Número de Solicitud	
		10-2007-0056392	
9 Comprobante de pago No.		Fecha	
10-1.249		08-01-2010	

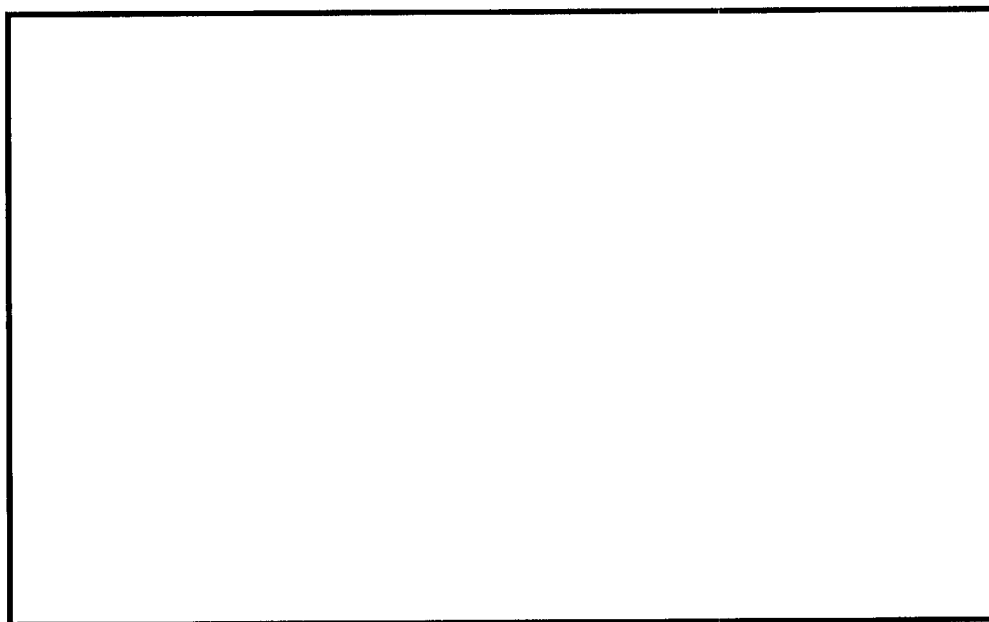
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

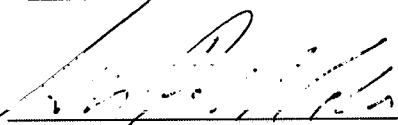
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$ 554.000
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☒ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. Bajo el Art. 34.
- ☐ Otros: Comprobante(s) de pago de la tasa por concepto de Reivindicaciones adicionales.
(—*\$26.000)

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA: 

C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

112618 7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 1,249
FECHA : ENERO 6 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº. 10-001914- -00000-0000

Fecha: 2010-01-08 17:26:31 Dep. 2020 DIR. NULVASCH
Tra 11 PATENTELIYII Lve. 379 FASE NACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	104944402	06/01/2010	98,444,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

IBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE Nº. _____

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
18 December 2008 (18.12.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/153282 A1(51) International Patent Classification:
A61K 31/519 (2006.01)(21) International Application Number:
PCT/KR2008/003101

(22) International Filing Date: 3 June 2008 (03.06.2008)

(25) Filing Language: Korean

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
10-2007-0056392 9 June 2007 (09.06.2007) KR(71) Applicant (for all designated States except US): DONG-A
PHARMACEUTICAL CO., LTD [KP/KP]; 252
Yongdu-dong Tongdaemun-ku, Seoul 130-072 (KP).

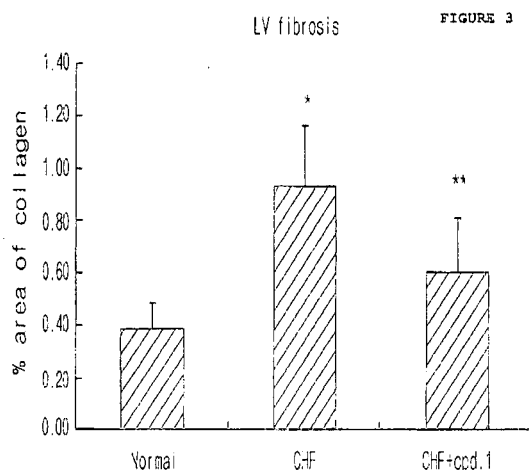
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): SHIN, Jee-Hyun
[KP/KP]; #702 Hyundaivilla 105 Gwangjang-dong
Gwangjin-ku, Seoul 143-802 (KP). AHN, Gook-Jun
[KP/KP]; #2702-406 Baekhyeonmaeul Jugong Apt.,
Dongbaek-Dong Giheung-ku Yongin-si, Gyeonggi-do
443-470 (KP). KANG, Kyung-Koo [KP/KP]; #714-701
Salgugol Donga Apt., Yeongtong-dong Yeongtong-ku Su-
won-si, Gyeonggi-do 443-470 (KP). AHN, Eyoung-Ok
[KP/KP]; #102-201 Baemeorumaeul 555 Yeongmun-ri,Pogok-eup Cheoin-ku Yongin-si, Gyeonggi-do 449-813
(KP). YOO, Moo-Hi [KP/KP]; #5-801 Woosung 3cha
Apt. Gaepo-1dong Gangnam-ku, Seoul 135-807 (KP).(74) Agent: LEE, Won-Hee; 8th Fl. Sung-ji Heights II 642-16,
Yoksam-dong Kangnam-ku, Seoul 135-080 (KP).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BF, BW, BY, BZ, CA,
CH, CL, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DL, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JE, KE, KG, KM, KN, KP, KR, LA, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, ML, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LI, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

[Continued on next page]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OF CHRONIC HEART FAILURE COMPRISING
PYRAZOLOPYRIMIDINE 101E DERIVATIVE COMPOUND

(57) Abstract: Disclosed herein is a therapeutic agent for chronic heart failure comprising, as an effective ingredient, 5-[2-propyloxy-5-(1-methyl-2-pyrrolidinyleneamidosulfonyl)phenyl]-1-methyl-1-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidine-7-one. The compound inhibits phosphodiesterase-5 (PDE-5), which catalyzes the intracellular degradation of cyclic guanosine monophosphate (cGMP), thereby mitigating several signs of chronic heart failure, that is, thereby preventing left ventricular dilatation, decreasing ventricular wall thinning, lowering elevated cardiac and circulating levels of atrial natriuretic peptide (ANP), and inhibiting ventricular fibrosis. Also, the compound has advantages in that it reaches the maximal plasma level in a short time, has an in vivo half-life longer than conventional PDE-5 inhibitors, allowing decreased administration frequency, and has fewer side effects, thus ensuring safety. Thus, the compound is useful as a therapeutic agent for chronic heart failure.

15

WO 2008/153282 A1



— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual

Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

18 de Diciembre de 2008 (18.12.2008)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2008/153282 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

A61K 31/519 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/KR2008/002216

(74)

(22) Fecha de Presentación Internacional:

03 de Junio de 2008 (03.06.2008)

(81)

(25) Lenguaje de entrega:

Coreano

(26) Lenguaje de Publicación:

Inglés

(30) Datos de la Prioridad:

10-2007-0056392

09 de Junio de 2007 (09.06.2007) KR

(71) Solicitante (para todos los Estados designados

menos los Estados Unidos): **DONG-A PHARMACEUTICAL CO., LTD.** [KR/KR]; 252 Yongdu-dong Dongdaemun-ku, Seúl 130-072 (KR).

(84)

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (solo para los EU):

SHIN, Jee-Hyun; #702 Hyundaiavilla 105 Gwangjang-dong, Gwangjin-ku Seoul 143-802 (KR). **AHN, Gook-Jun**; #2702-408 Baekhyeonmaeul Jugong Apt. Dongbaek-Dong, Giheung-ku, Yongin-si Gyeonggi-do 442-470 (KR). **KANG, Kyung-Koo**; #714-701 Salgugol Donga Apt. Yeongtong-dong, Yeongtong-ku, Suwon-si Gyeonggi-do 443-470 (KR). **AHN, Byoung-Ok**; #102-201 Baemeorumaoul 555

Yeongmun-ri, Fogok-eup, Cheoin-ku Yongin-si, Gyeonggi-do 449-512 (KR). **YOO, Moo-Hi**; #5-501 Woosung 3cha Apt. Gaepo-1dong, Gangnam-ku Seoul 125-807 (KR).

Agente: LEE, Won-Hee; 8th Fl. Sung-ji Heights II 642-16, Yoksam-dong Kangnam-ku, Seúl 125-080 (KR).

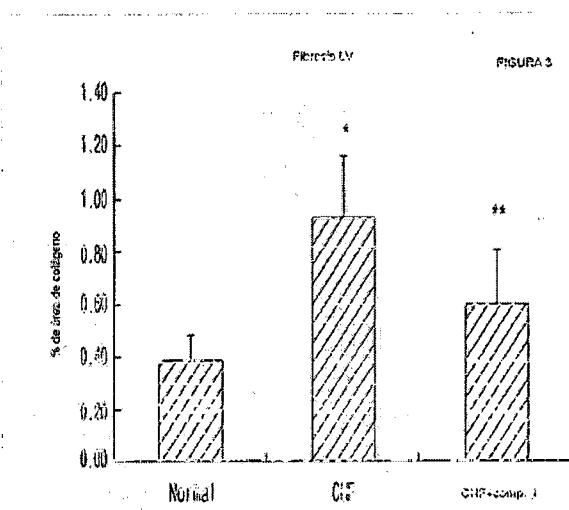
Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BF, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CF, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, EC, EE, EG, ES, FI, GE, GD, GE, GH, GM, GR, GU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LF, LG, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SL, SM, SV, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, EG, FZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GE, GR, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- con el informe internacional de búsqueda.
- antes de la fecha límite de expiración para reivindicaciones modificadas y a ser republicado nuevamente en el evento de recibirlas.

(54) Título: COMPOSICIONES FARMACEUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA QUE COMPRENDE UN COMPUESTO DERIVADO DE PIRAZOLOPIRIMIDINONA



(57) Resumen: La presente invención se relaciona con un agente terapéutico para la insuficiencia cardíaca crónica, que comprende, como ingrediente activo, 5-[2-propiloxi-5-(1-metil-2-pirrolidinil-etil-aminosulfonil)fenil]-1-metil-2-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo(4,3-d)pirimidin-7-ona. El compuesto inhibe la fosfodiesterasa-5 (PDE-5), que cataliza la degradación intracelular de guanosina monofosfatasa cíclica (cGMP), por lo que mitiga diferentes signos de insuficiencia cardíaca crónica, esto es, previniendo de esta manera la dilatación ventricular izquierda, disminuyendo el adelgazamiento de la pared ventricular, disminuyendo los niveles cardíacos y circulantes elevados del péptido natriurético atrial (ANP) e inhibiendo la fibrosis ventricular. También, el compuesto tiene ventajas en que alcanza el nivel en plasma máximo en un tiempo corto, tiene una vida in vivo mayor que los inhibidores de PDE-5 convencionales, permitiendo una frecuencia de administración disminuida y tiene menos efectos secundarios, asegurando de esta manera seguridad. De esta manera, el compuesto es útil como un agente terapéutico para la insuficiencia cardíaca crónica.

DERIVADO DE PIRAZOLOPIRIMIDINONA

5

10

Antecedentes de la Invención

15

20

151

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE
INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA QUE COMPRENDE UN COMPUESTO
DERIVADO DE PIPAZOLOPIRIMIDINONA

5 Campo de la Invención

La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica para el tratamiento de insuficiencia cardiaca crónica (CHF, por sus siglas en inglés) que comprende, como ingrediente activo, 5-[2-propiloxi-5-(1-metil-2-pirrolidinil-etil-aminosulfonil)fenil]-1-metil-3-propil-1,6-dihidro-7H-
10 pirazolo(4,3-d)pirimidin-7-ona.

Antecedentes de la Invención

El corazón consiste de cuatro miembros, dos atrios
15 (miembros superiores) y dos ventrículos (miembros inferiores) y cuatro válvulas principales. Conforme el corazón late, el atrio derecho recibe sangre venosa del cuerpo. La sangre después pasa a través de la válvula tricúspide hacia el ventrículo derecho. Al mismo tiempo, la sangre oxigenada en
20 los pulmones fluye en el atrio izquierdo y luego pasa a través de la válvula mitral en el ventrículo izquierdo. La contracción del ventrículo derecho impulsa la sangre colectada en el atrio derecho en el pulmón, en el que la sangre venosa recoge oxígeno. La sangre oxigenada se regresa
25 hacia el atrio izquierdo y fluye en el ventrículo izquierdo. El ventrículo izquierdo se contrae para bombear la sangre en el cuerpo. De las cuatro válvulas del corazón, dos válvulas evitan que la sangre fluya hacia atrás entre un atrio y un

ventrículo, y las otras dos válvulas evitan el flujo hacia atrás de la sangre entre un ventrículo y una arteria. El corazón late para suministrar sangre a todas partes del cuerpo. La sangre bombeada desde el corazón circula en el cuerpo para suministrar oxígeno y nutrientes a los tejidos y llevar los productos residuales lejos de los tejidos. El volumen de la sangre expelida por el corazón con cada latido varía dependiendo de la actividad física. Un volumen relativamente pequeño de sangre se requiere para el tiempo de reposo, mientras que un volumen mayor de sangre es necesario durante el ejercicio. De esta manera, el corazón late lenta o rápidamente de acuerdo con las demandas de sangre, lo que conduce a la relajación y contracción de los vasos sanguíneos.

La insuficiencia cardíaca es un estado fisiopatológico en el que el corazón pierde su capacidad para bombear una cantidad suficiente de sangre para satisfacer las necesidades de los tejidos corporales, y es causada por varios factores. Cuando el músculo cardíaco no es capaz de contraer o relajar suficientemente fuerte, la circulación sanguínea llega a ser difícil y un volumen mayor de sangre se acumula en cada cámara del corazón y los pulmones. Cuando pasa esto, el corazón intenta compensarlo llegando a alargarse para bombear más sangre hacia los tejidos u órganos. Cuando este estado dura durante un largo tiempo, el esfuerzo de compensación alcanza sus límites, causando problemas más graves. En particular, cuando la capacidad de bombeo del corazón se debilita gradualmente, este estado se conoce como

insuficiencia cardiaca crónica. Los métodos del cuerpo para compensar esta afección incluyen aumento en la frecuencia cardiaca, alargamiento del corazón (dilatación) y retención de fluidos. Dado que la descompensación cardiaca está acompañada de congestión, la insuficiencia cardiaca crónica también es conocida como insuficiencia cardiaca congestiva.

De acuerdo con la American Heart Association, la insuficiencia cardiaca afecta a aproximadamente cinco millones de norteamericanos y se diagnostican cada año aproximadamente 550,000 nuevos casos. También, aproximadamente 1% de la población de edad de 50 años o más y aproximadamente 5% de las edades de 75 años o más están sufriendo de la insuficiencia cardiaca. Aproximadamente 10% de los pacientes diagnosticados con insuficiencia cardiaca mueren de insuficiencia cardiaca dentro de un año y 50% de los pacientes mueren dentro de cinco años.

La insuficiencia cardiaca crónica puede ser causada por algunas enfermedades, y estas enfermedades parece que son las causas principales de la función cardiaca disminuida. Sin embargo, otros factores pueden contribuir al desarrollo de la insuficiencia cardiaca en pacientes que han vivido relativamente bien durante un largo tiempo, aunque han estado sufriendo de una enfermedad causal de insuficiencia cardiaca. Las causas comunes de insuficiencia cardiaca incluyen post-carga y precarga excesiva, flujo sanguíneo dañado en los ventrículos, función cardiaca defectuosa causada debido a isquemia del miocardio y enfermedad del miocardio primaria. Los factores que contribuyen a la insuficiencia cardiaca

incluyen endocarditis infecciosa, miocarditis aguda, hipertensión descontrolada, infarto del miocardio agudo, embolismo pulmonar, varias infecciones, anemia, hipertiroidismo, embarazo, deformaciones físicas y mentales, consumo excesivo de alcohol y alimentación en exceso.

Los síntomas de la insuficiencia cardíaca varían dependiendo de la gravedad de la enfermedad, pero el síntoma más común es la dificultad respiratoria. La dificultad en la respiración se presenta únicamente durante el ejercicio en etapas tempranas, pero se presenta aun sin actividad física con la progresión de la insuficiencia cardíaca. Cuando alguien se acuesta, la respiración llega a ser más difícil debido a la diferencia en el volumen de la sangre que entra al corazón. Otros síntomas incluyen tos, respiración difícil, palpitación, náusea, confusión, enuresis, oliguria, edema sistémico, ascitis, malestar abdominal superior, dolor e hinchazón, inicio rápido de fatiga y debilidad general.

La insuficiencia cardíaca se diagnostica a través de la examinación física, con base en la historia personal y familiar o valorando las anomalías en el ventrículo izquierdo o las válvulas. La electrocardiografía, ecocardiografía y la cateterización cardíaca se realizan para evaluar la función cardíaca y detectar enfermedades de la arteria coronaria e infarto del miocardio.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica se realiza con la remoción de factores contribuyentes, el tratamiento de las enfermedades como causas fundamentales, la

reducción de la sal en la dieta, la reducción de precarga usando diuréticos y la reducción de la post-carga usando vasodilatadores. La digoxina o aminos simpatomiméticas, que actúan para aumentar la capacidad de contracción del miocardio, también son útiles en el tratamiento de insuficiencia cardiaca crónica.

Los vasodilatadores, tales como inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (ACE, por sus siglas en inglés), nitratos e hidralazina, se usan particularmente para el tratamiento de insuficiencia cardiaca crónica. La tiazida o diuréticos de asa pueden suministrarse en las etapas tempranas de la terapia debido a que pueden reducir la retención de fluidos. También se han usado glucósidos digitalis para tratar la insuficiencia cardiaca. Los bloqueadores beta, tales como carvedilol, metoprolol y bisoprolol, se han reportado que son efectivos en la insuficiencia cardiaca crónica.

Los inhibidores de ACE activan cGMP, que induce la relajación de músculo liso vascular, para alargar los vasos sanguíneos arteriales. De los inhibidores de ACE, enalapril, captopril y lisinopril aumentan las tasas de supervivencia de los pacientes que tienen insuficiencia cardiaca crónica y el quinapril y fosinopril alivian los síntomas en los pacientes que tienen disfunción ventricular izquierda. De esta manera, los inhibidores de ACE reducen la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardiaca debido a la disfunción ventricular izquierda y, de esta manera, se usan para tratar la insuficiencia cardiaca crónica. De esta

manera, el losartan, que actúa sobre el sistema de renina-angiotensina (RAS), se ha esperado que tenga efectos terapéuticos en la insuficiencia cardiaca y las pruebas clínicas hasta la fecha han apoyado su eficacia terapéutica en la insuficiencia cardiaca crónica. Sin embargo, el uso de losartan se restringe en el caso de los pacientes de hipotensión, y puede afectar la función renal y los niveles de potasio en el cuerpo.

Se observa tos crónica en 10% de los pacientes. También, otros efectos secundarios incluyen mareo debido a la presión sanguínea baja, sarpullido e hinchazón repentina de los labios y mejillas.

Los bloqueadores del receptor de angiotensina II se usan en pacientes que no pueden tolerar los efectos secundarios de los inhibidores de ACE. Mejoran los síntomas de la insuficiencia cardiaca a través de un mecanismo de acción similar al de los inhibidores de ACE. Se están experimentando pruebas para examinar si los bloqueadores del receptor de angiotensina II pueden usarse en combinación con los inhibidores de ACE. Los bloqueadores del receptor de angiotensina II no causan efectos secundarios graves cuando se administran en una sola dosis por día, pero causan raramente deterioro de la función renal.

Los bloqueadores beta se han conocido que empeoran los síntomas de la insuficiencia cardiaca, pero también se considera que tienen efectos terapéuticos benéficos. Ayudan a relajar el músculo del corazón, debilitan la contractibilidad del miocardio y reducen la deformación cardiaca adicional.

Los bloqueadores beta usados más comúnmente son el carvedilol y metoprolol, que tienen acciones benéficas para evitar la progresión de la insuficiencia cardiaca, acortan la hospitalización y reducen la mortalidad. Los bloqueadores beta deberían administrarse comenzando con una baja dosificación y la dosificación debería aumentarse gradualmente durante un periodo largo de varios meses. Durante varias semanas después de la administración, los síntomas a menudo empeoran debido a que disminuye el suministro de oxígeno al cuerpo. Otros efectos secundarios incluyen hipotensión, dificultad respiratoria y náusea.

Además, de los fármacos mencionados anteriormente, los inhibidores de fosfodiesterasa III, antiarrítmicos de clase III, tales como amiodarona, desfibriladores de cardioverter implantables (ICD) y bloqueadores del canal de calcio (CCB), tales como amlodipina y felodipina, se usan para tratar la insuficiencia cardiaca. Los ICDs, que se han estudiado aún, han sido aprobados únicamente para el uso en un grupo de alto riesgo, y los CCBs se han usado únicamente en pacientes que tienen otras indicaciones para la terapia de CCB.

Los inhibidores de fosfodiesterasa V (PDE-5) se ha demostrado que inhiben el alargamiento, remodelación y fibrosis del músculo ventricular en ratones en los que la sobrecarga de presión se indujo por sildenafil (Nature medicine 2005 11(2): 214-222). Los efectos de los inhibidores de PDE-5 se ha mostrado que se logran por medio de un mecanismo que involucra el bloqueo de la actividad de PDE-5, catalizando la ruptura de la guanosina monofosfatasa cíclica

(cGMP), acoplado con un sistema de señalización intrínseco en el corazón, para inhibir las respuestas proliferativas del miocardio (Journal of Biological Chemistry 2003 278: 47694-47699).

5 Los presentes inventores desarrollaron antes de esta solicitud 5-[2-propiloxi-5-(1-metil-2-pirrolidinileneaminosulfonil)fenil]-1-metil-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo(4,3-d)pirimidin-7-ona, designado el compuesto como "undenafil" y se reportó que el compuesto
10 tiene el efecto de inhibir la actividad de PDE-5 (Patente Coreana Registro No. 0353014).

Los inventores de esta solicitud llevaron a cabo una investigación adicional sobre el compuesto, y la investigación resultó en nuevos descubrimientos de que el
15 compuesto undenafil (también referido en la presente como "un derivado de pirazolopirimidinona") previene el alargamiento de la cavidad ventricular y el adelgazamiento de la pared ventricular en la insuficiencia cardíaca crónica. Los descubrimientos además incluyen que el derivado de
20 pirazolopirimidinona suprime la expresión ventricular del ARNm del péptido natriurético atrial (ANP) y reduce la cantidad de deposición de colágeno, como un marcador de la fibrosis ventricular, en los ventrículos, conduciendo de esta manera a la presente invención.

25

Breve Descripción de la Invención

Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que comprende un

(cGMP), acoplado con un sistema de señalización intrínseco en el corazón, para inhibir las respuestas proliferativas del miocardio (Journal of Biological Chemistry 2003 278: 47694-47699).

5 Los presentes inventores desarrollaron antes de esta solicitud 5-[2-propiloxi-5-(1-metil-2-pirrolidinil-etil-aminosulfonil)fenil]-1-metil-3-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo(4,3-d)pirimidin-7-ona, designado el compuesto como "undenafil" y se reportó que el compuesto tiene el efecto de
10 inhibir la actividad de PDE-5 (Patente Coreana Registro No. 0353014).

Los inventores de esta solicitud llevaron a cabo una investigación adicional sobre el compuesto, y la investigación resultó en nuevos descubrimientos de que el
15 compuesto undenafil (también referido en la presente como "un derivado de pirazolopirimidinona") previene el alargamiento de la cavidad ventricular y el adelgazamiento de la pared ventricular en la insuficiencia cardíaca crónica. Los descubrimientos además incluyen que el derivado de
20 pirazolopirimidinona suprime la expresión ventricular del ARNm del péptido natriurético atrial (ANP) y reduce la cantidad de deposición de colágeno, como un marcador de la fibrosis ventricular, en los ventrículos, conduciendo de esta manera a la presente invención.

25

Breve Descripción de la Invención

Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que comprende un

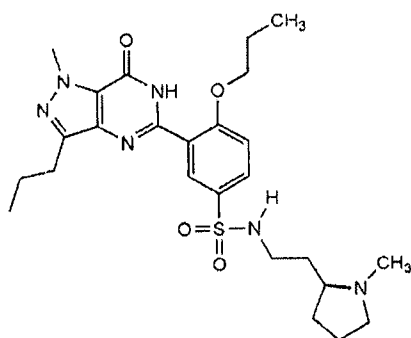
derivado de pirazolopirimidinona como un ingrediente activo para un nuevo uso del compuesto en el tratamiento de insuficiencia cardiaca crónica.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica para mejorar la función cardiaca debilitada suprimiendo los cambios morfológicos en insuficiencias cardiacas crónicamente, reduciendo los niveles del péptido natriurético atrial (ANP) e inhibiendo la fibrosis ventricular.

Es un objetivo adicional de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica para el tratamiento de insuficiencia cardiaca crónica, que comprende, como un ingrediente efectivo, un derivado de pirazolopirimidinona, que tiene buenos perfiles farmacocinético y de seguridad comparado con los inhibidores de fosfodiesterasa-5 (PDE-5) convencionales.

Para llevar a cabo los objetivos anteriores, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende, como un ingrediente activo, 5-[2-propiloxi-5-(1-metil-2-pirrolidinileneaminosulfonil)fenil]-1-metil-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo(4,3-d)pirimidin-7-ona (a continuación mencionada como "un derivado de pirazolopirimidinona"), representado por la siguiente Fórmula química 1, para el nuevo uso del compuesto en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica.

Fórmula química 1:



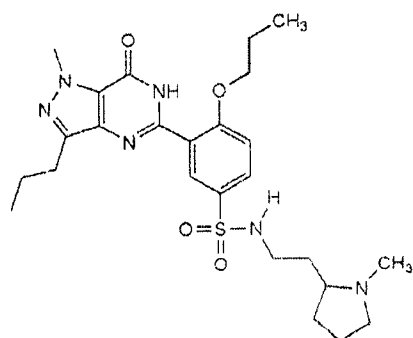
derivado de pirazolopirimidinona como un ingrediente activo para un nuevo uso del compuesto en el tratamiento de insuficiencia cardiaca crónica.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica para mejorar la función cardiaca debilitada suprimiendo los cambios morfológicos en insuficiencias cardiacas crónicamente, reduciendo los niveles del péptido natriurético atrial (ANP) e inhibiendo la fibrosis ventricular.

Es un objetivo adicional de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica para el tratamiento de insuficiencia cardiaca crónica, que comprende, como un ingrediente efectivo, un derivado de pirazolopirimidinona, que tiene buenos perfiles farmacocinético y de seguridad comparado con los inhibidores de fosfodiesterasa-5 (PDE-5) convencionales.

Para llevar a cabo los objetivos anteriores, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende, como un ingrediente activo, 5-[2-propiloxi-5-(1-metil-2-pirrolidinil-etil-aminosulfonil)fenil]-1-metil-3-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo(4,3-d)pirimidin-7-ona (a continuación mencionada como "un derivado de pirazolopirimidinona"), representado por la siguiente Fórmula química 1, para el nuevo uso del compuesto en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica.

Fórmula química 1:



De acuerdo con la presente invención, la composición farmacéutica que comprende el derivado de pirazolopirimidinona como un ingrediente activo suprime los cambios morfológicos en las insuficiencias cardíacas crónicamente. También, la presente composición reduce los niveles de circulación del péptido natriurético atrial (ANP), que son elevados en el estado fisiopatológico de la insuficiencia cardíaca crónica y suprime la expresión cardíaca de AFNm de ANP, por lo que es útil como un agente terapéutico para la insuficiencia cardíaca. Además, la presente composición inhibe la fibrosis cardíaca, por lo que mejora la función sistólica y diastólica cardíaca.

También, el derivado de pirazolopirimidinona tiene una vida media larga *in vivo*, permitiendo una frecuencia de administración disminuida, alcanza el nivel en plasma máximo en un tiempo corto, tiene menores efectos secundarios inherentes, ocasiona un peligro de interacción bajo con otros fármacos y tiene un amplio margen de seguridad.

20

Breve Descripción de las Figuras

La Figura 1 es una gráfica que muestra que el derivado de pirazolopirimidinona de acuerdo con la presente invención reduce los niveles de ANP en suero;

25 La Figura 2 es una gráfica que muestra que el derivado de pirazolopirimidinona de acuerdo con la presente invención reduce los niveles de AFNm de ANP en el tejido ventricular; y

La Figura 3 es una gráfica que muestra que el derivado

de pirazolopirimidinona de acuerdo con la presente invención reduce la cantidad de deposición de colágeno en el tejido ventricular.

5 Descripción Detallada de la Invención

El derivado de pirazolopirimidinona de acuerdo con la presente invención, que es un inhibidor de fosfodiesterasa-5 (PDE-5), exhibe una actividad inhibidora fuerte y selectiva contra PDE-5, se absorbe rápidamente debido a su solubilidad
10 mejorada, tiene alta biodisponibilidad y un gran volumen de distribución y tiene una vida media *in vivo* 3 veces mayor que un fármaco que actúa por medio del mismo mecanismo, sildenafil.

El derivado de pirazolopirimidinona tiene las siguientes
15 propiedades fisicoquímicas: es difícil de disolver en agua, pero se disuelve fácilmente en ácido acético, metanol y cloroformo; tiene un punto de fusión de 158-161°C; tiene un valor de pK_{a1} de aproximadamente 6.5 y un valor de pK_{a2} de aproximadamente 12.5 y no es un hidrato o solvato, sino que
20 es un polvo blanco o blanco claro.

El derivado de pirazolopirimidinona se sintetiza a través de un proceso de tres etapas, como sigue.

En breve, la primera etapa es preparar 4-[2-propiloxi-5-(clorosulfonil)benzamido]-1-metil-3-propil-5-carbamoil
25 pirazol. El 4-[2-propiloxi benzamido]-1-metil-3-propil-5-carbamoil pirazol se mezcla con una cantidad predeterminada de ácido clorosulfónico, se pre-enfría a 0°C. La mezcla se filtra, y el filtrado se lava y se seca para producir 4-[2-

propiloxi-5-(clorosulfonil)benzamido]-1-metil-3-propil-5-carbamoil pirazol.

La segunda etapa es preparar 4-[2-propiloxi-5-(1-metil-2-pirrolidiniletil amidosulfonil)benzamido]-1-metil-3-propil-5-carbamoil pirazol a partir del compuesto de pirazol obtenido en la primera etapa. Una cantidad predeterminada de una solución de diclorometano del 4-[2-propiloxi-5-(1-clorosulfonil)benzamido]-1-metil-3-propil-5-carbamoil pirazol preparado en la primera etapa se mezcla con una cantidad predeterminada de 2-(2-aminoetil)-1-metil pirrolidina con agitación a 0°C. Después de que se completa la reacción, la mezcla de reacción se diluye en diclorometano. Una fase orgánica se lava, se seca, se concentra y se filtra para producir 4-[2-propiloxi-5-(1-metil-2-pirrolidiniletil amidosulfonil)benzamido]-1-metil-3-propil-5-carbamoil pirazol.

La tercera etapa es preparar el compuesto de la presente invención, 5-[2-propiloxi-5-(1-metil-2-pirrolidinileneaminosulfonil)fenil]-1-metil-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo(4,3-d)pirimidin-7-ona, a partir del compuesto obtenido en la segunda etapa. Una cantidad predeterminada del compuesto de pirazol sintetizado en la segunda etapa se disuelve en t-butanol y se mezcla con una cantidad predeterminada de t-butoxido de potasio bajo reflujo durante un periodo predeterminado. Después de que se completa la reacción, la mezcla de reacción se enfría, se diluye, se lava y se seca. El producto secado se somete a destilación a presión reducida, remoción del solvente y cromatografía de

propiloxi-5-(clorosulfonil)benzamido]-1-metil-3-propil-5-carbamoil pirazol.

La segunda etapa es preparar 4-[2-propiloxi-5-(1-metil-2-pirrolidiniletil amidosulfonil)benzamido]-1-metil-3-propil-5-carbamoil pirazol a partir del compuesto de pirazol obtenido en la primera etapa. Una cantidad predeterminada de una solución de diclorometano del 4-[2-propiloxi-5-(1-clorosulfonil)benzamido]-1-metil-3-propil-5-carbamoil pirazol preparado en la primera etapa se mezcla con una cantidad predeterminada de 2-(2-aminoetil)-1-metil pirrolidina con agitación a 0°C. Después de que se completa la reacción, la mezcla de reacción se diluye en diclorometano. Una fase orgánica se lava, se seca, se concentra y se filtra para producir 4-[2-propiloxi-5-(1-metil-2-pirrolidiniletil amidosulfonil)benzamido]-1-metil-3-propil-5-carbamoil pirazol.

La tercera etapa es preparar el compuesto de la presente invención, 5-[2-propiloxi-5-(1-metil-2-pirrolidinil-etil-aminosulfonil)fenil]-1-metil-3-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo(4,3-d)pirimidin-7-ona, a partir del compuesto obtenido en la segunda etapa. Una cantidad predeterminada del compuesto de pirazol sintetizado en la segunda etapa se disuelve en t-butanol y se mezcla con una cantidad predeterminada de t-butoxido de potasio bajo reflujo durante un periodo predeterminado. Después de que se completa la reacción, la mezcla de reacción se enfría, se diluye, se lava y se seca. El producto secado se somete a destilación a presión reducida, remoción del solvente y cromatografía de

columna en gel de sílice para producir un derivado de pirazolopirimidinona puro de acuerdo con la presente invención.

La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica para el tratamiento de insuficiencia cardiaca crónica, y pueden describirse en detalle a continuación.

1) La presente invención proporciona un agente terapéutico que suprime los cambios morfológicos cardiacos causados por la insuficiencia cardiaca.

2) La presente invención proporciona un agente terapéutico que suprime la expresión del péptido natriurético atrial (ANP), que se eleva en las insuficiencias cardiacas, para normalizar los niveles de ANP, y que inhibe la fibrosis ventricular.

3) La presente invención proporciona un agente terapéutico para la insuficiencia cardiaca crónica, que tiene mejores propiedades farmacocinéticas y es más seguro que los inhibidores de fosfodiesterasa-5 (PDE-5) convencionales.

El agente terapéutico que comprende el derivado de pirazolopirimidinona de acuerdo con la presente invención como un ingrediente efectivo puede usarse en las formas de dosificación farmacéutica generales. Esto es, el derivado de pirazolopirimidinona de la presente invención puede administrarse en una amplia variedad de formas de dosificación oral y parenteral en la aplicación clínica, siendo preferida la administración oral en la presente invención. Una formulación puede prepararse con los diluyentes o excipientes generalmente usados, tales como

rellenadores, espesadores, aglomerantes, humectantes, desintegradores y tensioactivos.

Las formulaciones sólidas para la administración oral pueden incluir comprimidos, píldoras, polvos, gránulos y
5 cápsulas y se preparan mezclando el compuesto derivado de pirazolopirimidinona con uno o más excipientes, tales como almidón, carbonato de calcio, sacarosa, lactosa y gelatina. También, las formulaciones sólidas pueden incluir, además de un excipiente simple, un lubricante, tal como estearato de
10 magnesio o talco.

Las formulaciones líquidas para la administración oral pueden incluir suspensiones, soluciones internas, emulsiones y jarabes. Las formulaciones líquidas pueden incluir, además de los diluyentes simples usados comúnmente, tales como agua
15 y parafina líquida, diferentes excipientes, que se ejemplifican por humectantes, edulcorantes, aromáticos y conservadores. Las formulaciones para la administración parenteral pueden incluir soluciones acuosas estériles, soluciones no acuosas, suspensiones, emulsiones,
20 preparaciones liofilizadas y supositorios. Las soluciones y suspensiones no acuosas pueden prepararse con propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y ésteres inyectables, tal como oleato de etilo. Como una base para los supositorios, pueden usarse Witepsol,
25 macrogol, Tween 61, aceite de cacao y gelatina glicerizada.

La dosificación de la composición farmacéutica de la presente invención, que comprende el derivado de pirazolopirimidinona como un ingrediente efectivo, puede

variar dependiendo del peso del paciente, edad, género y dieta, el tiempo y modo de administración, las velocidades de excreción y la gravedad de la enfermedad. De preferencia, el presente compuesto puede administrarse a un adulto en una
5 dosificación diaria de 50 a 200 mg. La dosificación diaria puede tomarse en una sola dosis o puede dividirse en varias dosis.

Un mejor entendimiento de la presente invención puede obtenerse por medio de los siguientes ejemplos, que se
10 establecen para ilustrar, pero no se elaboran como limitantes de la presente invención.

EJEMPLO: Evaluación de los efectos terapéuticos del derivado de pirazolopirimidinona en un modelo animal de insuficiencia
15 cardiaca.

El derivado de pirazolopirimidinona de la Fórmula química 1 de acuerdo con la presente invención se evaluó para determinar si tiene un efecto terapéutico sobre la insuficiencia cardiaca, como sigue.

20 Ratas macho Sprague-Dawley de peso 220-240 g, se dividieron al azar en tres grupos: un grupo de control normal (Normal), un grupo de control de insuficiencia cardiaca (CHF) y un grupo de tratamiento (CHF más comp. 1), consistiendo cada grupo de siete ratas. El derivado de
25 pirazolopirimidinona se administró oralmente a animales que desarrollaron insuficiencia del grupo de tratamiento en una dosis de 30 mg/kg.

Los animales de control normales se sometieron a una

operación de simulación. Los animales de control de insuficiencia cardíaca y los grupos de tratamiento experimentaron una incisión abdominal quirúrgica para crear una fístula de aorta abdominal a la vena cava para aumentar artificialmente el flujo sanguíneo desde la vena cava inferior en el atrio derecho. Después de 8 semanas, se administraron oralmente 5 ml/kg de un solvente a los grupos de control normal e insuficiencia cardíaca durante 8 semanas y el derivado de pirazolopirimidinona se administró oralmente al grupo de tratamiento a una dosis de 30 mg/kg durante 8 semanas. Luego, las ratas se anestesiaron con pentobarbital (50 mg/kg, i.p.) y se sometieron a una ecocardiografía de modo M para evaluar el espesor de la pared del septo interventricular (IWT, por sus siglas en inglés) en la sístole final (S) y diástole final (D) del ventrículo izquierdo, espesor de la pared ventricular izquierda posterior (PWT, por sus siglas en inglés) dimensión sistólica final ventricular izquierda (LVESD, por sus siglas en inglés) y dimensión diastólica final ventricular izquierda (LVEDD). El espesor de la pared relativa (RWT por sus siglas en inglés) se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación: $[IWT(D) + PWT(D)]/LVEDD$ y se proporciona en la siguiente Tabla 1.

Después de las mediciones ecocardiográficas, las muestras de sangre se colectaron de las aortas abdominales para preparar muestras de suero.

Se determinaron los niveles en suero del péptido

natriurético atrial (ANP) y se muestran en la Figura 1. 100 mg de cada uno de los tejidos ventriculares izquierdo se almacenó en nitrógeno líquido y luego se sometió a RT-PCR para valorar los niveles de ARNm de ANP. Los niveles de ARNm de ANP medidos se muestran en la Figura 2. Las partes restantes de los tejidos se fijaron en formalina al 10% y se tiñeron con tricromo de Masson para detectar la fibra de colágeno para valorar la fibrosis ventricular izquierda y los resultados se proporcionan en la Figura 3. Todos los valores se expresan como media $\pm$ SD.

Como se muestra en la Tabla 1, las imágenes ecocardiográficas en modo M de eje corto muestran que las ratas inducidas de insuficiencia cardiaca crónica (grupo CHF) tuvieron dimensiones sistólicas terminales y diastólicas terminales ventriculares izquierdas significativamente mayores que las ratas de control normales, tales como un aumento que indica dilatación ventricular, que es un signo típico de insuficiencia cardiaca. El espesor de la pared del septo interventricular en la sístole terminal y el espesor de la pared ventricular izquierda posterior diastólica y sistólica fueron significativamente menores, y esta disminución resulta del alargamiento de la cavidad ventricular, conduciendo al adelgazamiento de la pared ventricular, lo que indica un cambio cardiaco clínicamente significativo. El espesor de pared relativo, calculado usando la ecuación anterior, también se disminuyó significativamente, y estos resultados son consistentes con

las alteraciones mencionadas anteriormente.

En ratas de fístula aortocaval que recibieron el derivado de pirazolopirimidinona durante un periodo de 8 semanas (grupo de tratamiento), las dimensiones diastólica terminal y sistólica terminal ventricular izquierda se disminuyeron significativamente comparado con las ratas de control de insuficiencia cardiaca (grupo CHF). Estos resultados indican que la dilatación ventricular, encontrada en la insuficiencia cardiaca crónica, se inhibió a través de la administración del derivado de pirazolopirimidinona. También, el espesor de pared del septo interventricular en el espesor de la pared ventricular izquierda posterior y diástole terminal y sístole terminal se aumentaron significativamente y el espesor de la pared relativa se aumento significativamente, comparado con el grupo de control de insuficiencia cardiaca. Estos resultados indican que el derivado de pirazolopirimidinona inhibe la dilatación ventricular y una disminución en el espesor de la pared ventricular.

La Figura 1 muestra los niveles en suero del péptido natriurético atrial (ANP). El grupo de control de insuficiencia cardiaca crónica exhibió niveles de ANP en suero significativamente aumentados (0.040 ± 0.004 ng/mL) comparado con el grupo de control normal (0.029 ± 0.003 ng/ml). Este aumento se disminuyó significativamente en las ratas que

recibieron el derivado de pirazolopirimidinona (0.033 ± 0.003 ng/ml).

La Figura 2 muestra los niveles de ARNm de ANP en los tejidos ventricular izquierdo. El grupo de control de insuficiencia cardiaca crónica exhibió niveles de ARNm de ANP significativamente aumentados (0.963 ± 0.114) comparado con el grupo de control normal (0.607 ± 0.169). Los niveles de ARNm de ANP aumentados se disminuyeron significativamente en las ratas que recibieron el derivado de pirazolopirimidinona (0.739 ± 0.120) comparado con el grupo de control de insuficiencia cardiaca. Estos resultados indican que los niveles de ANP elevados por los cambios fisiopatológicos se disminuyeron a los niveles normales a través de la administración del derivado de pirazolopirimidinona.

La Figura 3 muestra la cantidad de deposición de colágeno como un marcador de fibrosis ventricular. El grupo de control de insuficiencia cardiaca crónica exhibió una deposición de colágeno significativamente aumentada (0.928 ± 0.228) comparado con el grupo de control normal (0.384 ± 0.103). La deposición de colágeno aumentada se disminuyó significativamente a través de la administración del derivado de pirazolopirimidinona (0.604 ± 0.214). Estos resultados indican que la fibrosis ventricular, causando disfunción sistólica y diastólica ventricular, se disminuyó por el derivado de pirazolopirimidinona, mejorando de esta manera la función sistólica y

10

5

15

20

25

Lactosa 1 g

Los componentes anteriores se mezclaron y colocaron en

un empaque hermético para producir polvos.

2. Preparación de comprimidos

	El compuesto de la fórmula 1	100 mg
5	Almidón de maíz	100 mg
	Lactosa	100 mg
	Estearato de magnesio	2 mg

Los compuestos anteriores se mezclaron y tabletearon de acuerdo con un método de preparación de comprimidos común para producir comprimidos.

3. Preparación de cápsulas

	El compuesto de la fórmula 1	100 mg
	Almidón de maíz	100 mg
15	Lactosa	100 mg
	Estearato de magnesio	2 mg

Los compuestos anteriores se mezclaron y cargaron en cápsulas de gelatina de acuerdo con un método de preparación de cápsulas común para producir cápsulas.

20

REIVINDICACIONES

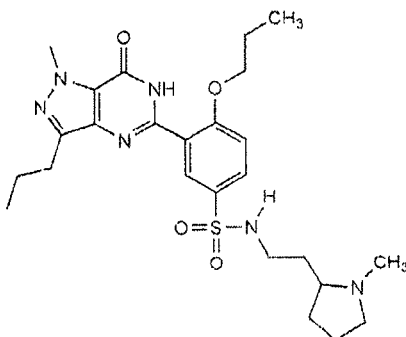
25

1. Composición farmacéutica para el tratamiento de insuficiencia cardíaca crónica, caracterizada porque comprende un derivado de pirazolopirimidinona representado

por la siguiente fórmula química 1, como un ingrediente efectivo.

Fórmula química 1

5



10

2. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque inhibe los cambios morfológicos cardíacos en la insuficiencia cardíaca crónica.

15

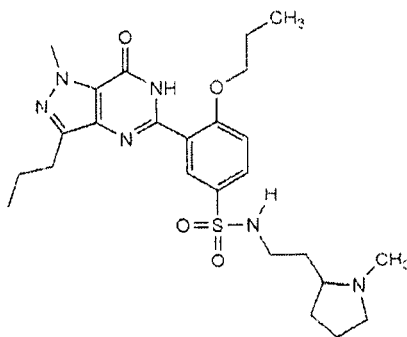
3. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque inhibe el alargamiento de la cavidad ventricular y el cambio del espesor de la pared ventricular en la insuficiencia cardíaca crónica.

20

4. Método para tratar la insuficiencia cardíaca crónica, caracterizado porque comprende administrar un derivado de pirazolopirimidinona representado por la siguiente fórmula química 1, con un paciente en necesidad de tal tratamiento en una cantidad terapéuticamente efectiva.

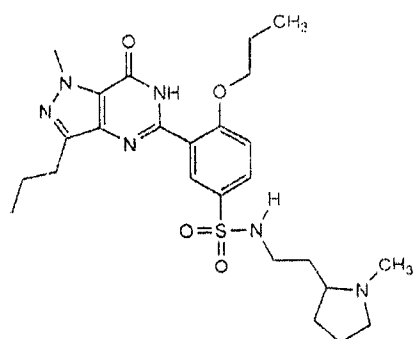
Fórmula química 1

25



5. Uso de un derivado de pirazolopirimidinona representado por la siguiente fórmula química 1, en la manufactura de una formulación farmacéutica para el tratamiento de insuficiencia cardiaca crónica.

5 Fórmula química 1



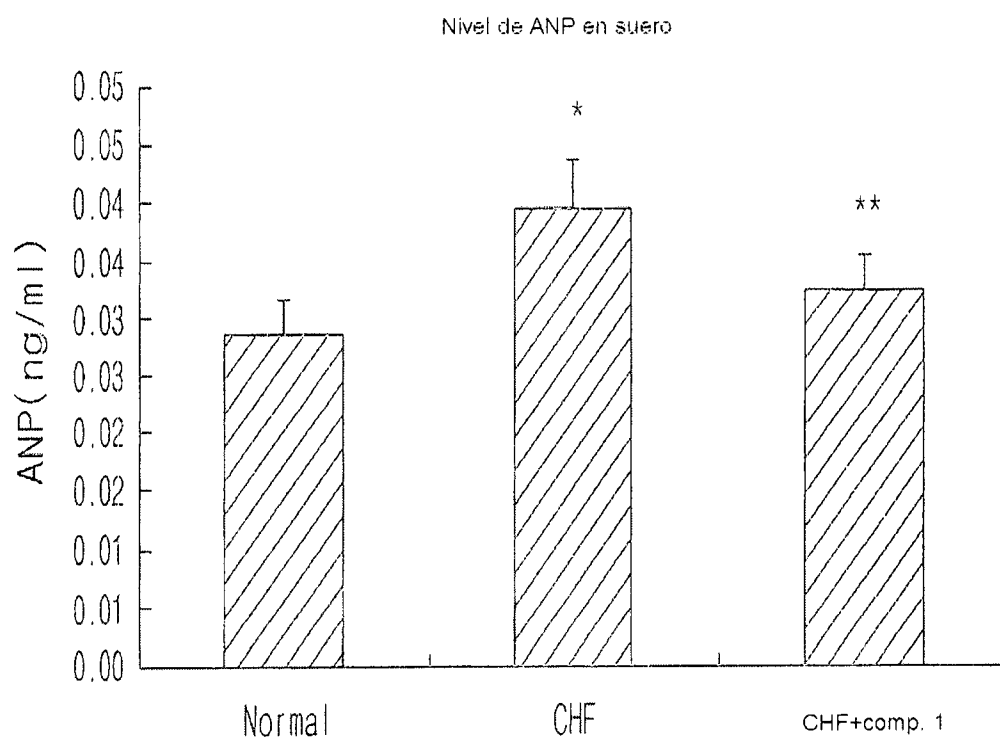
RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con un agente terapéutico para la insuficiencia cardiaca crónica, que comprende, como ingrediente activo, 5-[2-propiloxi-5-(1-metil-2-pirrolidinil-etil-aminosulfonil)fenil]-1-metil-3-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo(4,3-d)pirimidin-7-ona. El compuesto inhibe la fosfodiesterasa-5 (PDE-5), que cataliza la degradación intracelular de guanosina monofosfatasa cíclica (cGMP), por lo que mitiga diferentes signos de insuficiencia cardiaca crónica, esto es, previniendo de esta manera la dilatación ventricular izquierda, disminuyendo el adelgazamiento de la pared ventricular, disminuyendo los niveles cardiacos y circulantes elevados del péptido natriurético atrial (ANP) e inhibiendo la fibrosis ventricular. También, el compuesto tiene ventajas en que alcanza el nivel en plasma máximo en un tiempo corto, tiene una vida *in vivo* mayor que los inhibidores de PDE-5 convencionales, permitiendo una frecuencia de administración disminuida y tiene menos efectos secundarios, asegurando de esta manera seguridad. De esta manera, el compuesto es útil como un agente terapéutico para la insuficiencia cardiaca crónica.

35

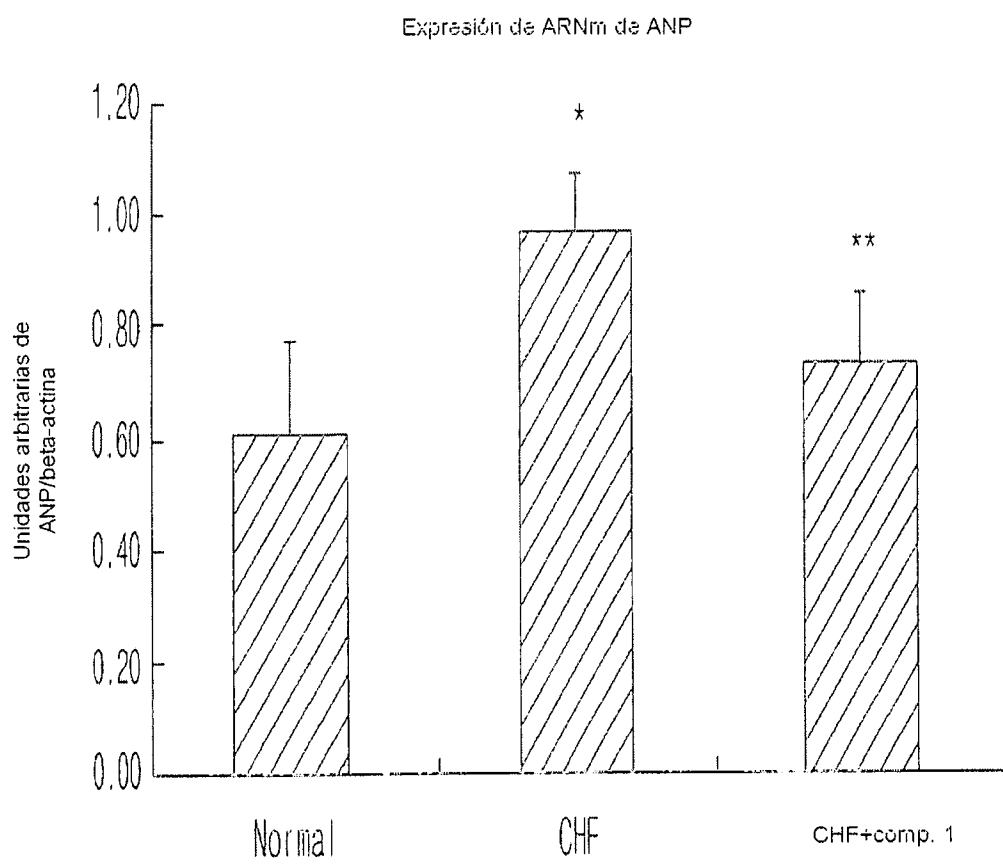
1/3

FIGURA 1



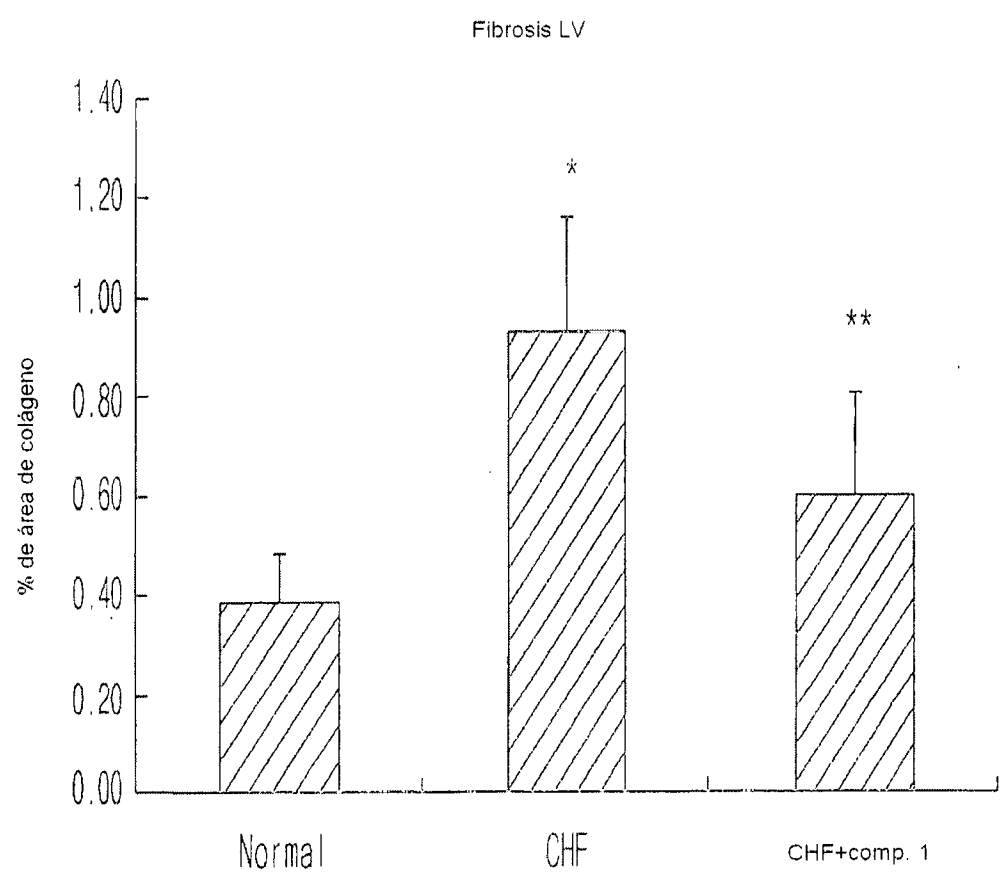
2/3

FIGURA 2



3/3

FIGURA 3



8
3

COPY FOR IB

PCT/KR2008/003101

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 8FPO-05-22	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA/416	
International application No. PCT/KR2008/003101	International filing date (day/month/year) 03 JUNE 2008 (03.06.2008)	Priority date (day/month/year) 09 JUNE 2007 (09.06.2007)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/519(2006.01)i		
Applicant DONG-A PHARMACEUTICAL CO.,LTD et al		

- This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.
- This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
 - ☒ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of 4 sheets, as follows:
 - ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
 - ☐ sheet which supersedes earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
 - ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

- This report contains indications relating to the following items:
 - ☒ Box No. I Basic of the report
 - ☐ 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 Article 35(2) 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

Date of submission of the demand 08 APRIL 2009 (08.04.2009)	Date of completion of this report 29 SEPTEMBER 2009 (29.09.2009)
Name and mailing address of the IPEA/IE  Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Seo- gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140	Authorized officer CHO, Hyun Kyung Telephone No. 82-42-461-5629 

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/KR2008/003101

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on:

- ☐ the international application in the language in which it was filed.
- ☒ a translation of the international application into English which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
- ☒ publication of the international application (under Rule 12.4(a)).
- ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a)).

2. With regard to the **elements** of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 1-4 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):

- ☐ the international application as originally filed/furnished
- ☒ the description:
pages 2-6, 8, 10, 11, 13-21 as originally filed/furnished
pages* 1, 7, 9, 12 received by this Authority on 15/04/2009
pages* _____ received by this Authority on _____
- ☒ the claims:
pages 22-24 as originally filed/furnished
pages* _____ as amended (together with any statement) under Article 19
pages* _____ received by this Authority on _____
pages* _____ received by this Authority on _____
- ☒ the drawings:
pages 1-3 as originally filed/furnished
pages* _____ received by this Authority on _____
pages* _____ received by this Authority on _____
- ☐ the sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets _____
- ☐ the sequence listing (*specify*): _____
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*): _____

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets _____
- ☐ the sequence listing (*specify*): _____
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*): _____

5. ☐ This report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2(e)).

6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) _____ have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.2(b) and (c)).

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/KR2008/003101

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 4

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 4
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
The subject-matter of claim 4 relates to a method for treatment of the human body by therapy (Article 34(4)(a)(i), Rule 67.1(iv)).

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 4

- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.

- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

- ☐ See Supplemental Box for further details.

41

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/KR2008/003101

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement			
Novelty (N)	Claims	1-3, 5	YES
	Claims	None	NO
Inventive step (IS)	Claims	1-3, 5	YES
	Claims	None	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-3, 5	YES
	Claims	None	NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

Reference is made to the following documents:

D1: KR 10-353083 B1(2002.10.25, SK Chemical Co.)
D2: KR 10-2000-0059756 A(2000.10.05, SK Chemical Co.) [not cited in the International Search Report]

1. Novelty and Inventive Step

The subject matter of claims 1 and 5 are different from that of D1 or D2 in structure of compound. In addition, this feature is not disclosed in any other available prior art documents. Accordingly claims 1 and 5 are not anticipated by any of the documents, nor is it obvious by the documents, taken alone or in combination. Therefore, claims 1 and 5 are novel and involves an inventive step under PCT Article 33(2) and (3)

Since claims 2 and 3 are dependent on claim 1, claims 2 and 3 are not anticipated by any of the documents, nor is it obvious by the documents, taken alone or in combination, either. Therefore, claims 2 and 3 are novel and involves an inventive step under PCT Article 33(2) and (3).

2. Industrial Applicability

There is no reason for forming a negative opinion about the industrial applicability of this invention. Consequently Claims 1-3 and 5 appear to meet the requirement of PCT Article 33(4).

42
PCT/KR2008/003101

15. 04. 2009.

[DESCRIPTION]

[Invention Title]

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OF CHRONIC
HEART FAILURE COMPRISING PYRAZOLOPYRIMIDINONE DERIVATIVE
5 COMPOUND

[Technical Field]

The present invention relates to a pharmaceutical
composition for treating chronic heart failure (CHF)
comprising, as an effective ingredient, 5-[2-propyloxy-5-(1-
10 methyl-2-pyrrolidinyl-ethyl-amidosulfonyl)phenyl]-1-methyl-3-
propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidine-7-one.

[Background Art]

The heart consists of four chambers, two atria (upper
chambers) and two ventricles (lower chambers), and four major
15 valves. As the heart beats, the right atrium receives venous
blood from the body. The blood then passes through the
tricuspid valve to the right ventricle. At the same time, blood
oxygenated in the lungs flows into the left atrium and then
passes through the mitral valve into the left ventricle. The
20 contraction of the right ventricle propels the blood collected
in the right atrium into the lung, in which the venous blood
picks up oxygen. Oxygenated blood is returned to the left

37

PCT/KR2008/003101

15. 04. 2009.

In addition to the aforementioned drugs, phosphodiesterase III inhibitors, Class III antiarrhythmics, such as amiodarone, implantable cardioverter defibrillators (ICDs), and calcium channel blockers (CCBs), such as amlodipine and felodipine, are used to treat heart failure. ICDs, which have been still studied, have been approved only for use in a high-risk group, and CCBs have been used only in patients having other indications for CCB therapy.

Phosphodiesterase V (PDE-5) inhibitors have been demonstrated to inhibit the enlargement, remodeling and fibrosis of ventricular muscle in mice in which pressure overload was induced by sildenafil (Nature medicine 2005 11(2): 214-222). The effects of PDE-5 inhibitors have been known to be achieved via a mechanism which involves blocking of the activity of PDE-5, catalyzing the breakdown of cyclic guanosine monophosphatase (cGMP), coupled with an intrinsic signaling system in the heart, so as to inhibit myocardial proliferative responses (Journal of Biological Chemistry 2003 278:47694-47699).

The present inventors developed prior to this application 5-[2-propyloxy-5-(1-methyl-2-pyrrolidinyl-ethyl-(amidosulfonyl)phenyl)-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidine-7-one, designated the compound as "udenafil", and reported that the compound has the effect of inhibiting PDE-5 activity (Korean Pat. Registration

PCT/KR2008/003101

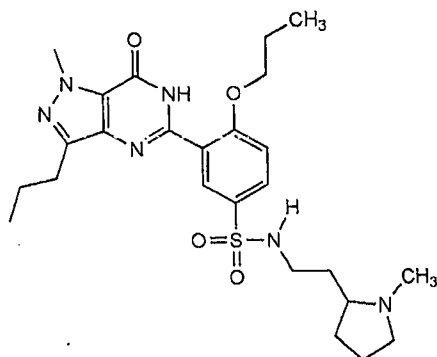
15. 04. 2009.

It is a further object of the present invention to provide a pharmaceutical composition for treating chronic heart failure, comprising, as an effective ingredient, a pyrazolopyrimidinone derivative, which has good pharmacokinetic and safety profiles compared to conventional phosphodiesterase-5 (PDE-5) inhibitors.

[Technical Solution]

In order to accomplish the above objects, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising, as an effective ingredient, 5-[2-propyloxy-5-(1-methyl-2-pyrrolidinyl-ethyl-amidosulfonyl)phenyl]-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidine-7-one (hereinafter, referred to as "a pyrazolopyrimidinone derivative"), represented by Chemical Formula 1, below, for the novel use of the compound in the treatment of chronic heart failure.

[Chemical Formula 1]



15.04.2009.

chlorosulfonic acid, precooled to 0 °C. The mixture is filtered, and the filtrate is washed and dried to produce 4-[2-propyloxy-5-(chlorosulfonyl)benzamido]-1-methyl-3-propyl-5-carbamoyl pyrazole.

5 The second step is to prepare 4-[2-propyloxy-5-(1-methyl-2-pyrrolidinylethyl amidosulfonyl)benzamido]-1-methyl-3-propyl-5-carbamoyl pyrazole from the pyrazole compound obtained in the first step. A predetermined amount of a dichloromethane solution of the 4-[2-propyloxy-5-(chlorosulfonyl)benzamido]-1-methyl-3-propyl-5-carbamoyl pyrazole prepared in the first step is mixed with a predetermined amount of 2-(2-aminoethyl)-1-methyl pyrrolidine with stirring at 0 °C. After the reaction is completed, the reaction mixture is diluted in dichloromethane. An organic phase is washed, dried, concentrated and filtered to produce 4-[2-propyloxy-5-(1-methyl-2-pyrrolidinylethyl amidosulfonyl)benzamido]-1-methyl-3-propyl-5-carbamoyl pyrazole.

15 The third step is to prepare the compound of the present invention, 5-[2-propyloxy-5-(1-methyl-2-pyrrolidinylethyl amidosulfonyl)phenyl]-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidine-7-one, from the compound obtained in the second step. A predetermined amount of the pyrazole compound synthesized in the second step is dissolved in t-butanol and mixed with a predetermined amount of potassium t-butoxide under reflux for a predetermined period of time.

20 After the reaction is completed, the reaction mixture is cooled,

25

TRATADO SOBRE COOPERACIÓN EN PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 PCT)

Expediente de Referencia del Solicitante o Agente 8FPO-05-22		PARA PROCEDIMIENTO POSTERIOR	Véase la notificación de transmisión del informe de examen preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/416)
Solicitud Internacional No. PCT/KR2008/003101	Fecha de Solicitud Internacional (día/mes/año) 03 de Junio de 2008 (03.06.2008)	Fecha Prioridad (día/mes/año) 09 de Junio de 2007 (09.06.2007)	
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC A61K 31/519 (2006.01)/			
Solicitante DONG-A PHARMACEUTICAL CO., LTD. y otros			

1.	Este informe de examen preliminar internacional fue elaborado por la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y se envía al solicitante según Artículo 36.		
2.	Este INFORME comprende un total de <u>4</u> hojas, incluyendo esta portada		
3.	Este INFORME también viene acompañado de ANEXOS que comprenden: a. ☒ (enviados al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de <u>4</u> hojas, como sigue: ☒ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidas y son la base para este informe y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas) ☐ hojas que sustituyen hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera contienen una corrección que va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional como se presentó, según se indica en el ítem 4 de la casilla I y la Casilla Suplementaria. (enviados solamente a la Oficina Internacional) un total de (indique tipo y número de portador(es) electrónico(s)) _____ b. ☐ que contienen un listado de una secuencia y/o tablas relacionadas con el mismo, solo en forma legible por computador, como se indica en la casilla suplementaria Relacionada con el Listado de la Secuencia (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas). 4. Este informe contiene datos con respecto a los siguientes puntos: ☒ Casilla No. I Base del Informe ☐ Casilla No. II Prioridad ☒ Casilla No. III Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial ☐ Casilla No. IV Uniformidad deficiente de la invención ☒ Casilla No. V Declaración justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial, documentos y explicaciones que sustentan esta declaración ☐ Casilla No. VI Ciertos documentos enumerados ☐ Casilla No. VII Ciertas deficiencias del registro internacional ☐ Casilla No. VIII Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional		

Fecha de presentación de la petición 08 de abril de 2009 (08.04.2009)	Fecha de la preparación de este informe 29 de septiembre de 2009 (29.09.2009)
Nombre y dirección de correspondencia de la IPEA/AT  Oficina de Propiedad Intelectual Coreana Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140	Funcionario Autorizado CHO, Hyun Kyung  Teléfono No. +82-42-481-5629

**INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

Solicitud Internacional No.
PCT/KR2008/003101

Casilla No. I Bases para este informe.

1. Respecto al idioma, la base para el examen preliminar fue:

- ☐ Solicitud internacional en el idioma en el que fue presentada originalmente
- ☒ Traducción de la solicitud internacional, traducida del idioma original al Inglés para los objetos siguientes
- ☐ con el objeto de la búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b))
- ☒ con el objeto de la solicitud internacional (Regla 12.4(a))
- ☐ con el objeto del examen preliminar internacional (bajo las Reglas 55.2 (a) y/o 55.3 (a))

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional:

(Las hojas de reemplazo que han sido presentadas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 se refieren en este informe como "presentadas originalmente" y no se anexas a este informe):

- ☐ La solicitud internacional como fue presentada/suministrada originalmente.
- ☒ La descripción:
Páginas 2-6, 8, 10, 11, 13-21 como fue presentada/suministrada originalmente
Páginas* 1, 7, 9, 12 recibidas por la Autoridad el 15/04/2009
Páginas* _____ recibidas por la Autoridad el _____
- ☒ Las reivindicaciones:
Páginas 22-24 como fue presentada/suministrada originalmente
Páginas* _____ como se modificaron (junto con cualquier declaración) bajo el Artículo 19
Páginas* _____ recibidas por la Autoridad el _____
Páginas* _____ recibidas por la Autoridad el _____
- ☒ Los dibujos:
Páginas 1-3 como fue presentada/suministrada originalmente
Páginas* _____ recibidas por la Autoridad el _____
Páginas* _____ recibidas por la Autoridad el _____

- ☐ Un listado de una secuencia y/o cualquier tabla relacionada – Ver Casilla Suplementaria relacionada con el Listado de la Secuencia.

3. ☐ Las correcciones han dado como resultado la cancelación de

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ el listado de la secuencia
- ☐ cualquier tabla relacionada con el listado de la secuencia (*especifique*):

4. ☐ Este informe se ha establecido como si (algunas de) las correcciones anexas a este informe, y enumeradas debajo no se hubieran hecho, ya que se consideran como que van más allá de la divulgación, según se indica en la casilla Suplementaria (Regla 70.2(c))

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ el listado de la secuencia
- ☐ cualquier tabla relacionada con el listado de la secuencia (*especifique*):

5. ☐ Esta opinión se ha establecido teniendo en cuenta la rectificación de un error obvio autorizado por o notificado a esta Autoridad bajo la Regla 91 (Regla 70.2 (e)).

6. ☐ Reporte(s) de Búsqueda(s) Internacional(es) Complementario(s) de la(s) Autoridad(es) han sido recibido y tomadas en cuenta en la realización de este reporte (Regla 45bis.8 (b) y (c)).

* Si el ítem 4 aplica, algunas o todas estas hojas pueden ser marcadas como "sustituta".

84

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD	Solicitud Internacional No. PCT/KR2008/003101
Casilla No. III Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial.	
La cuestión de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (no ser obvia) o ser aplicable industrialmente no ha sido examinada respecto a: ☐ la totalidad de la solicitud internacional, ☒ las reivindicaciones No. <u>4</u>. porque: ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones No. <u>4</u> se relaciona con la siguiente materia la cual no requiere un examen preliminar internacional (especificar): La materia de la reivindicación 4 se refiere al método para tratamiento del cuerpo humano por terapia (Artículo 34 (4)(a)(i), Regla 67.1 (iv)). ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (<i>indicar elementos particulares debajo</i>) o dichas reivindicaciones No. son tan poco claras que no se puede formar una opinión coherente (especificar): ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones No. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se puede formar una opinión significativa. ☒ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones No. <u>4</u>. ☐ Un significativo informe no puede ser llevado a cabo sin el listado de secuencias; el solicitante no, dentro del plazo prescrito: ☐ suministró un listado de secuencias en forma escrita que cumpliera con la norma prevista por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicho listado no estaba disponible para la Autoridad Internacional Examinadora Preliminar de la forma y manera aceptable para ella. ☐ suministró un listado de secuencias en forma electrónica que cumpliera con la norma prevista por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicho listado no estaba disponible para la Autoridad Internacional Examinadora Preliminar de la forma y manera aceptable para ella. ☐ pagó la tasa por entrega tardía necesarios para el suministro del listado de secuencias, en respuesta a la invitación en virtud de la Regla 13ter.1(a) o (b) y 13ter.2. ☐ un significativo informe del examen preliminar no puede ser formado sin las tablas relativas al listado de secuencias, el solicitante no presentó, dentro del plazo establecido, las tablas en formato electrónico que cumpliera con los requerimientos técnicos disponibles por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas y dichas tablas no estaban disponibles para la Autoridad Internacional Examinadora Preliminar de la forma y manera aceptable para ella. ☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de los nucleótidos y/o amino ácidos, si en un formato electrónico únicamente, no cumple con los requerimientos técnicos disponibles por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas. ☐ vea la casilla adicional para mayores detalles.	

49

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD				Solicitud Internacional No. PCT/KR2008/003101	
Casilla No. V Declaración concluyente de acuerdo a el Artículo 35(2) con relación a la novedad, el nivel inventivo o la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones apoyando esta declaración					
1. Declaración					
Novedad (N)	Reivindicaciones	1-3, 5		SI	
	Reivindicaciones	Ninguno		NO	
Nivel Inventivo (IS)	Reivindicaciones	1-3, 5		SI	
	Reivindicaciones	Ninguno		NO	
Aplicabilidad Industrial (IA)	Reivindicaciones	1-3, 5		SI	
	Reivindicaciones	Ninguno		NO	
2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)					
Se hace referencia a los siguientes documentos:					
D1: KR 10-353083 B1 (2002.10.25, SK Chemical Co.)					
D2: KR 10-2000-059756 A (2000.10.05, SK Chemical Co.) [No se citó en el Reporte de Búsqueda Internacional]					
1. Novedad y Nivel Inventivo					
La materia tratada en las reivindicaciones de 1 y 5 son diferentes de D1 o D2 en estructura del compuesto. Además, esta característica no se divulga en ningún documento del arte previo. En consecuencia, las reivindicaciones de 1 a la 5 no se anticipan en ningún otro documento, no es obvio por los documentos, tomados solos o en combinación. Por eso, las reivindicaciones de 1 y 5 son novedosas e implica un nivel inventivo bajo el Artículo PCT 33 (2) y (3).					
Dado que las reivindicaciones 2 y 3 son dependientes de la reivindicación 1, las reivindicaciones 2 y 3 no se anticipan en ningún otro documento, no es obvio por los documentos, tomados solos o en combinación, tampoco. Por eso, las reivindicaciones de 2 y 3 son novedosas e implica un nivel inventivo bajo el Artículo PCT 33 (2) y (3).					
2. Aplicabilidad Industrial					
No hay razón para formar una opinión negativa acerca de la aplicabilidad Industrial de esta invención. Consecuentemente ñas reivindicaciones 1-3 y 5 parecen cumplir los requisitos del Artículo PCT 33 (4).					

5

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE
INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA QUE COMPRENDE UN COMPUESTO
DERIVADO DE FIPAZOLOPİRİMIDİNONA

5

Campo de la Invención

La presente invención se relaciona con una composición
farmacéutica para el tratamiento de insuficiencia cardiaca
crónica (CHF, por sus siglas en inglés) que comprende, como
ingrediente activo, 5-[2-propiloxi-5-(1-metil-2-pirrolidinil-
10 etil-aminosulfonil)fenil]-1-metil-3-propil-1,6-dihidro-7H-
pirazolo(4,3-d)pirimidin-7-ona.

Antecedentes de la Invención

El corazón consiste de cuatro miembros, dos atrios
15 (miembros superiores) y dos ventrículos (miembros inferiores)
y cuatro válvulas principales. Conforme el corazón late, el
atrio derecho recibe sangre venosa del cuerpo. La sangre
después pasa a través de la válvula tricúspide hacia el
ventrículo derecho. Al mismo tiempo, la sangre oxigenada en
20 los pulmones fluye en el atrio izquierdo y luego pasa a
través de la válvula mitral en el ventrículo izquierdo. La
contracción del ventrículo derecho impulsa la sangre
colectada en el atrio derecho en el pulmón, en el que la
sangre venosa recoge oxígeno. La sangre oxigenada se regresa
25 hacia el atrio izquierdo y fluye en el ventrículo izquierdo.
El ventrículo izquierdo se contrae para bombear la sangre en
el cuerpo. De las cuatro válvulas del corazón, dos válvulas
evitan que la sangre fluya hacia atrás entre un atrio y un

(cGMP), acoplado con un sistema de señalización intrínseco en el corazón, para inhibir las respuestas proliferativas del miocardio (Journal of Biological Chemistry 2003 278: 47694-47699).

5 Los presentes inventores desarrollaron antes de esta solicitud 5-[2-propiloxi-5-(1-metil-2-pirrolidinil-etil-aminosulfonil)fenil]-1-metil-3-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo(4,3-d)pirimidin-7-ona, designado el compuesto como "undenafil" y se reportó que el compuesto tiene el efecto de
10 inhibir la actividad de PDE-5 (Patente Coreana Registro No. 0353014).

Los inventores de esta solicitud llevaron a cabo una investigación adicional sobre el compuesto, y la investigación resultó en nuevos descubrimientos de que el
15 compuesto undenafil (también referido en la presente como "un derivado de pirazolopirimidinona") previene el alargamiento de la cavidad ventricular y el adelgazamiento de la pared ventricular en la insuficiencia cardiaca crónica. Los descubrimientos además incluyen que el derivado de
20 pirazolopirimidinona suprime la expresión ventricular del ARNm del péptido natriurético atrial (ANP) y reduce la cantidad de deposición de colágeno, como un marcador de la fibrosis ventricular, en los ventrículos, conduciendo de esta manera a la presente invención.

25

Breve Descripción de la Invención

Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que comprende un

52

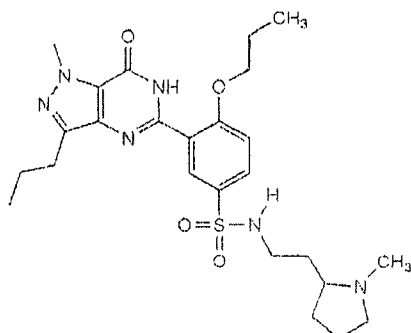
derivado de pirazolopirimidinona como un ingrediente activo para un nuevo uso del compuesto en el tratamiento de insuficiencia cardiaca crónica.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica para mejorar la función cardiaca debilitada suprimiendo los cambios morfológicos en insuficiencias cardiacas crónicamente, reduciendo los niveles del péptido natriurético atrial (ANP) e inhibiendo la fibrosis ventricular.

Es un objetivo adicional de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica para el tratamiento de insuficiencia cardiaca crónica, que comprende, como un ingrediente efectivo, un derivado de pirazolopirimidinona, que tiene buenos perfiles farmacocinético y de seguridad comparado con los inhibidores de fosfodiesterasa-5 (PDE-5) convencionales.

Para llevar a cabo los objetivos anteriores, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende, como un ingrediente activo, 5-[2-propiloxi-5-(1-metil-2-pirrolidinil-etil-aminosulfonil)fenil]-1-metil-3-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo(4,3-d)pirimidin-7-ona (a continuación mencionada como "un derivado de pirazolopirimidinona"), representado por la siguiente Fórmula química 1, para el nuevo uso del compuesto en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica.

Fórmula química 1:



propiloxi-5-(clorosulfonil)benzamido]-1-metil-3-propil-5-carbamoil pirazol.

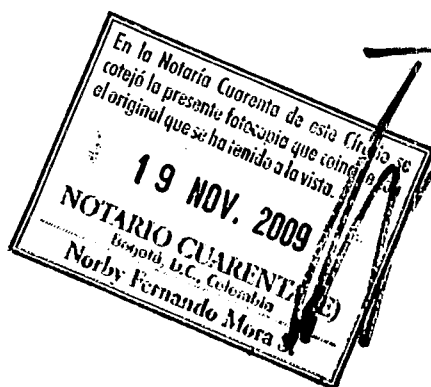
La segunda etapa es preparar 4-[2-propiloxi-5-(1-metil-2-pirrolidiniletil amidosulfonil)benzamido]-1-metil-3-propil-5-carbamoil pirazol a partir del compuesto de pirazol obtenido en la primera etapa. Una cantidad predeterminada de una solución de diclorometano del 4-[2-propiloxi-5-(1-clorosulfonil)benzamido]-1-metil-3-propil-5-carbamoil pirazol preparado en la primera etapa se mezcla con una cantidad predeterminada de 2-(2-aminoetil)-1-metil pirrolidina con agitación a 0°C. Después de que se completa la reacción, la mezcla de reacción se diluye en diclorometano. Una fase orgánica se lava, se seca, se concentra y se filtra para producir 4-[2-propiloxi-5-(1-metil-2-pirrolidiniletil amidosulfonil)benzamido]-1-metil-3-propil-5-carbamoil pirazol.

La tercera etapa es preparar el compuesto de la presente invención, 5-[2-propiloxi-5-(1-metil-2-pirrolidinil-etil-aminosulfonil)fenil]-1-metil-3-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo(4,3-d)pirimidin-7-ona, a partir del compuesto obtenido en la segunda etapa. Una cantidad predeterminada del compuesto de pirazol sintetizado en la segunda etapa se disuelve en t-butanol y se mezcla con una cantidad predeterminada de t-butoxido de potasio bajo reflujo durante un periodo predeterminado. Después de que se completa la reacción, la mezcla de reacción se enfría, se diluye, se lava y se seca. El producto secado se somete a destilación a presión reducida, remoción del solvente y cromatografía de

3664

Registered No. 2007 -

NOTARIAL CERTIFICATE



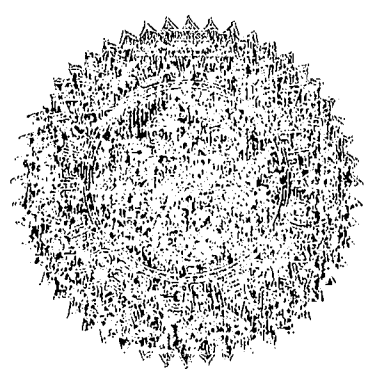
Law & Notary Office Inc. Seoul-Jeil

TEL : 568 - 4040

3664

Registered No. 2007 -

NOTARIAL CERTIFICATE



Law & Notary Office Inc. Seoul-Jeil

TEL : 568 - 4040

En la Notaría Cuarenta de esta ciudad se
cotejó la presente fotocopia que concuerda con
el original que se ha tenido a la vista.
19 NOV. 2009
NOTARIO CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia
Norby Fernando Mora S.

인쇄 용지(특급) 70g/m²

Brigard & Castro
BOGOTA - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros), DONG-A PHARMACEUTICAL CO., LTD.

domiciliado(s) en, 252 Yongdu-dong Dongdaemun-ku, Seoul 130-072, Corea

Nombro(amos) a: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales, lemas comerciales y enseñanzas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre, domicilio y/o dirección; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200__

Firma

Nombre: Won-Bae KIM
Cargo

POWER OF ATTORNEY

I (We), DONG-A PHARMACEUTICAL CO., LTD.

domiciled in, 252 Yongdu-dong Dongdaemun-ku, Seoul 130-072, Korea

Hereby appoints JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name, domicile and/or address related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO, domiciled in Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

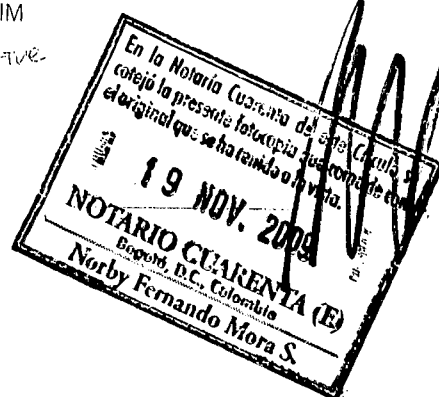
Granted and signed in

this 26th day of Nov. 2007

Signature *W. Bae*

Name: Won-Bae KIM

Title Representative



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí, Won-Bae KIM

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él (ella) es

de, DONG-A PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Sociedad legalmente constituida para un periodo de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del objeto social de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

, que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

Hoy de de , compareció(eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y en(en) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACIÓN ANTE CONSUL COLOMBIANO ES
REQUERIDA.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this day of personally
appeared before me, Won-Bae KIM

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

of, DONG-A PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of
under date of

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Public Notary (Seal)

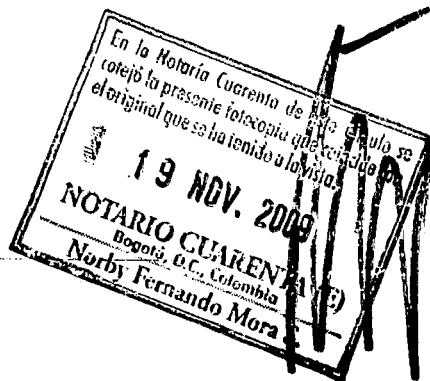
NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

On this day of of
personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Seal)

LEGALIZATION BEFORE THE COLOMBIAN CONSUL IS
REQUIRED.



85

[제43호서식]

법무법인 서울제일

등부 2007 년 제 366 호

Registered No.2007 - 366

인 증

NOTARIAL CERTIFICATE

위 위 임 장 에 기재된
위임인 동아제약 주식회사
대표이사 김 원 배 의 대리인
박 희 숙 은

Park, Hee Sook
attorney - in - fact of
Kim, Won-Bae / Representative
DONG-A PHARMACEUTICAL C., LTD.
appeared before me and
admitted said principal's
subscription to the attached
POWER OF ATTORNEY.

본직의 면전에서 위 본인이
서명날인 한 것임을 확인하였다.

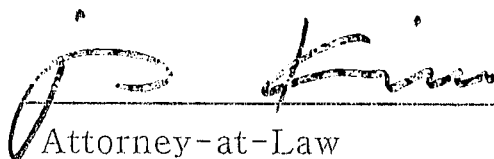
This is hereby attested on
this 24 day of Dec., 2007
at this office.

2007 년 12 월 24 일
이 사무소에서 위 인증한다.

서울 강남구 역삼동 642번지19호
공증인가 법무법인 서울제일

Law & Notary Office Inc. Seoul-Jeil
642-19, Yeoksam-dong, Gangnam-ku
Seoul, Korea.

76 AL 970
공증담당변호사


Attorney-at-Law

Jin Seob Kim

This office has been authorized
by the Minister of Justice, the
Republic of Korea, to act as
Notary Public since Feb. 1th
2005, under Law NO.2005-4.



TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL del documento de Poder otorgado por **DONG-A PHARMACEUTICAL CO., LTD.**, con domicilio en 252 Yongdu-dong Dongdaemun-kum, Seúl 130-072, Corea.

Registro No. 2007-3664

Certificado Notarial

Park, Hee Sook
abogado – de – hecho de
Kim, Won-Bae / Representante de
DONG-A PHARMACEUTICAL CO., LTD.
se presentó personalmente ante mí, y
admitió la suscripción de dicho principal
al PODER DE ABOGADO anexo.

Lo cual se avala este día 24 de Dec.,
2007 en esta oficina

Law 2 Notary Office In. Seúl-Jeil 642-19,
Yeoksam-dong, Gangnam-ku Seúl, Corea

(firma)
Abogado
Jin Seob Kim

Esta oficina ha sido autorizada por el Ministro
de Justicia, la República de Corea, para
actuar como Notario Público desde el 11 de
Feb. de 2005 Bajo la Ley No. 2005-4.



APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Julio de 1961)

1. PAÍS: REPÚBLICA DE COREA
ESTE DOCUMENTO PÚBLICO
2. HA SIDO FIRMADO POR JIN SEOB KIM
3. ACTUANDO EN CAPACIDAD DE
4. LLEVA EL SELLO/TIMBRE DE CONDADO DE LAW NOTARY OFFICE
INC. SEÚL JEIL

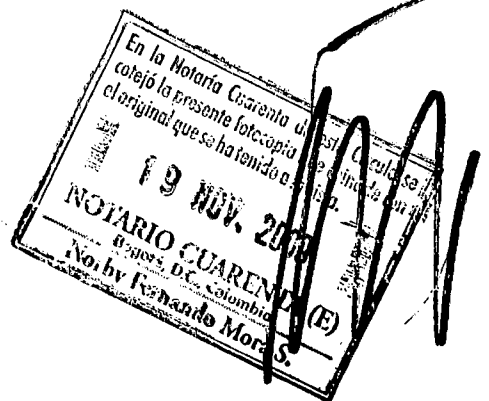
CERTIFICADO

- | | |
|---|---------------|
| 5. EN SEÚL | 6. 27/12/2007 |
| 7. POR EL MINISTRO DE ASUNTOS EXTERIORES Y COMERCIO | |
| 8. NO. 07-01-0017555 | |
| 9. SELLO/TIMBRE | 10. FIRMA |

(FIRMA)
Choo Woo-seok

Hay un sello que dice:

Ministerio de Relaciones Exteriores y Comercio de la República de Corea



61

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-001914- -00000-0000

Fecha: 2010-01-08 17:26:31 Dep. 2020 DIR.NULVASCH
Tra. 11 PATENTE IYII Lve. 379 FASE NACIONAL II
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60



ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

62

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
DONG-A PHARMACEUTICAL CO. LTD.

REFERENCIA	Radicación No.	10 1914
	Solicitud internacional	PCT/KR2008/003101
	Fecha inicio fase nacional	09/01/2010
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	- - 2615

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 29 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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.

Continúa en la página siguiente...

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el rótulo

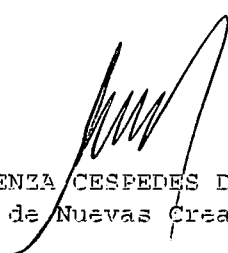
Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 651240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia



Radicación No.: 10 1914


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

63


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

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

26 FEB. 2010