

TRIANA, URIBE & MICHELSEN

MINISTERIO DE COMERCIO INDUSTRIA Y TUR
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMER
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



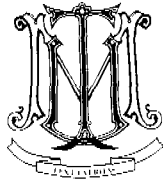
No. 03-112574- -00008-0000

Fecha: 2008-05-16 15:48:18 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTILYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 23

REFERENCIA : SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION NUEVOS
COMPUESTOS INHIBIDORES DE
FOSFODIESTERASA PARA EL TRATAMIENTO DE
LA IMPOTENCIA EXPEDIENTE No. 03112574
CODIGO : 01 - 01 - 08

Yo, **LAURA MICHELSEN NIÑO**, mayor y vecina de esta ciudad, identificada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de **LIU BAOSHUN**, domiciliado en la ciudad de Beijing, China, atentamente manifiesto que ratifico la respuesta al Oficio No. 2366 de fecha veinticinco (25) de enero de dos mil ocho (2008), notificado por fijación en lista el quince (15) de febrero de dos mil ocho (2008), indicando lo siguiente:

1. Que mediante fax enviado a su Despacho el día quince (15) de mayo de dos mil ocho (2008), di respuesta al Oficio No. 2366 de fecha veinticinco (25) de enero de dos mil ocho (2008), notificado por fijación en lista el quince (15) de febrero de dos mil ocho (2008).
2. Que acogiéndonos a lo establecido por el Honorable Consejo de Estado Sección Segunda mediante Sentencia de fecha diecinueve (19) de febrero de mil novecientos noventa y tres (1993) dentro del Expediente No. 7061, ratificamos la respuesta al Oficio No. 2366 de fecha veinticinco (25) de enero de dos mil ocho (2008), notificado por fijación en lista el quince (15) de febrero de dos mil ocho (2008), y en consecuencia solicitamos se le de el trámite correspondiente.
3. De acuerdo a lo anterior, anexamos al presente escrito los siguientes documentos:
 - 3.1.1 Original de la respuesta al Oficio No. 2366 de fecha veinticinco (25) de enero de dos mil ocho (2008), notificado por fijación en lista el quince (15) de febrero de dos mil ocho (2008).
 - 3.1.2 Constancia del envío de la respuesta al oficio vía fax, en el cual aparece la fecha y hora del fax enviado.



2
132
135

4. Finalmente, solicitamos a ese Despacho continuar con el presente trámite.

De la Señora Jefe,

LAURA MICHELSEN NIÑO
C.C. No. 39.783.287 de Usaquén
T.P.A. 67.897 del C.S. de la J.

BAOSHUN20/HPR
COLO 1574 0301 16313

Registro de transmisión

Lunes, 2008-04-14 18:49

Fecha Hora Tipo Trabajo # Longitud Velocidad Nombre/Número de estación Págs Estado

2008-04-14 18:46 SCAN 00736 2:03 28800 3505220 20 OK -- V.34 AM31



TRIANA, URIBE & MICHELSEN

MINISTERIO DE COMERCIO INDUSTRIA Y TURISMO
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

REFERENCIA : SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION NUEVOS
COMPUESTOS INHIBIDORES DE
FOSFODIESTERASA PARA EL TRATAMIENTO DE
LA IMPOTENCIA EXPEDIENTE No. 03112574
CODIGO : 01 - 01 - 09

Yo, LAURA MICHELSEN NIÑO, mayor y vecina de esta ciudad, identificada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de LIU BAOSHUN, domiciliado en la ciudad de Beijing, China, por medio del presente memorial y documentos adjuntos, me permito dar respuesta al Oficio No. 2366 de fecha veinticinco (25) de enero de dos mil ocho (2008), notificado por fijación en lista el quince (15) de febrero de dos mil ocho (2008), el cual corresponde al examen de fondo expedido por el Despacho en relación con la patente de la referencia.

1. CLARIDAD DE LA SOLICITUD.

- 1.1 En materia de claridad de la solicitud, el Señor Examinador se refiere a la cláusula 3 d), donde se solicita aclarar la correspondencia en el texto del compuesto; a la cláusula 5 respecto al definición de usos; y, a la cláusula 1 respecto a que a las expresiones "iguales o diferentes". Para tal efecto me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio atendiendo dichas sugerencias.
- 1.2 Igualmente, el examinador se refiere a que las reivindicaciones 7 y 8 se refieren al uso y este no es objeto de patente a nivel Colombia. Dicho nuevo capítulo reivindicatorio hace referencia a esta sugerencia y elimina cualquier indicación al "uso" del compuesto.
- 1.3 Adicionalmente, cabe reiterar que el nuevo capítulo reivindicatorio anexo a la presente, no implica una adición a la invención inicialmente propuesta, sino que hace referencia a las indicaciones del señor examinador con el fin de precisar y aclarar la invención.
- 1.4 Ahora bien, en términos de novedad y altura inventiva, el señor examinador se refiere a la solicitud anterior WO9428902 (en adelante referenciada como D1); y, a la solicitud EP0463756 (en adelante referenciada como D2).



4

134
137

TRIANA, URIBE & MICHELSEN

MINISTERIO DE COMERCIO INDUSTRIA Y TURISMO
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

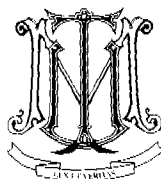
D.

REFERENCIA : SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION NUEVOS
COMPUESTOS INHIBIDORES DE
FOSFODIESTERASA PARA EL TRATAMIENTO DE
LA IMPOTENCIA EXPEDIENTE No. 03112574
CODIGO : 01 - 01 - 09

Yo, **LAURA MICHELSEN NIÑO**, mayor y vecina de esta ciudad, identificada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de **LIU BAOSHUN**, domiciliado en la ciudad de Beijing, China, por medio del presente memorial y documentos adjuntos, me permito dar respuesta al Oficio No. 2366 de fecha veinticinco (25) de enero de dos mil ocho (2008), notificado por fijación en lista el quince (15) de febrero de dos mil ocho (2008), el cual corresponde al examen de fondo expedido por el Despacho en relación con la patente de la referencia.

1. CLARIDAD DE LA SOLICITUD.

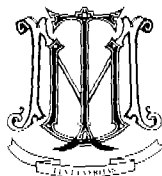
- 1.1 En materia de claridad de la solicitud, el Señor Examinador se refiere a la cláusula 3.d), donde se solicita aclarar la correspondencia en el texto del compuesto; a la cláusula 5 respecto al definición de usos; y, a la cláusula 1 respecto a que a las expresiones "*iguales o diferentes*". Para tal efecto me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio atendiendo dichas sugerencias.
- 1.2 Igualmente, el examinador se refiere a que las reivindicaciones 7 y 8 se refieren al uso y este no es objeto de patente a nivel Colombia. Dicho nuevo capítulo reivindicatorio hace referencia a esta sugerencia y elimina cualquier indicación al "*uso*" del compuesto.
- 1.3 Adicionalmente, cabe reiterar que el nuevo capítulo reivindicatorio anexo a la presente, no implica una adición a la invención inicialmente propuesta, sino que hace referencia a las indicaciones del señor examinador con el fin de precisar y aclarar la invención.
- 1.4 Ahora bien, en términos de novedad y altura inventiva, el señor examinador se refiere a la solicitud anterior WO9428902 (en adelante referenciada como D1); y, a la solicitud EP0463756 (en adelante referenciada como D2).



3

135
138

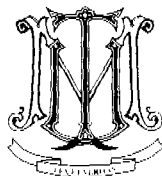
- 1.5 En materia de novedad, la Decisión 486 de la CAN reza "**Artículo 16.-** Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica (...)".
- 1.6 El examinador se refiere a que la materia descrita en la anterioridad D1 respecto al compuesto de la Formula (I) resulta idéntico, al igual que la composición farmacéutica reivindicada afectando su novedad.
- 1.7 Sobre este respecto nos permitimos aclarar que diferimos de este concepto, toda vez que para evaluar la novedad, esta debe ser una comparación de igualdades y similitudes y verificar si estas son sustanciales o por el contrario las diferencias son tales que agregan una solución inesperada en la técnica, coadyuvando en el desarrollo tecnológico con pasos cualitativo y cuantitativo respecto al arte anterior. Es cierto, el compuesto de D1 divulgado en esta anterioridad no define exactamente los mismo compuestos específicos de la presente invención. De hecho en el documento D1, sólo se desarrolla un compuesto de la Fórmula I donde R^4 puede ser $SO_2NR^9R^{10}$, R^9 y R^{10} juntos con el átomo de nitrógeno para lo cual están atados a una forma del grupo 4-N(R^{12})-piperazinil, el cual es opcionalmente sustituido con C_1 - C_4 alquil, y R^{12} es H, donde D1 no define en ninguna parte el compuesto en el cual R^4 es $SO_2NR^9R^{10}$, R^9 y R^{10} juntos con el átomo de nitrógeno para lo cual están atados a una forma del grupo piperazinil y donde el grupo piperazinil es sustituido con dos grupos alquil C_1 - C_6 por 3- y 5- posiciones del anillo piperazina tanto independientemente como respectivamente. De esta manera el compuesto de la Formula I de la presente invención comprende novedad en comparación con el documento D1, dado que uno a uno no es exactamente igual o idéntico como lo propone el señor examinador. Por lo tanto, tanto la formula I es novedosa como el compuesto definido en dicho capítulo reivindicatorio.
- 1.8 En materia de altura o nivel inventivo, dicha norma indica que "**Artículo 18.-** Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica (...)".
- 1.9 El señor examinador se refiere a que el documento D2 es aquel más cercano y divulga un proceso para la preparación del compuesto de Formula I divulgando reacciones convencionales.



6

136
139

- 1.10 Sobre este respecto nos permitimos precisar que según lo expuesto en ítem anterior, se demuestra que la Formula I es novedosa, de manera que brinda inesperados efectos en la técnica, tales como la disminución de la baja toxicidad (ver ejemplo 7 de la descripción de la presente solicitud), el cual no se evidencia en ninguno de los documento D1 o D2 anteriores o en una combinación de los mismos. Por lo tanto, es evidente que si los compuestos son diferentes como se probó arriba, obviamente su proceso es diferente pues obtiene un compuesto diferente.
- 1.11 Es cierto, el documento D2 nunca define la estructura intermedia del compuesto de la Formula (VI) de la presente invención y no enseña el uso del compuesto como un preparado intermediario para preparar el compuesto (I') de la presente invención. Adicionalmente, D2 ejemplifica rutas de reacción que sustancialmente difieren del método de la presente invención, por ejemplo el proceso de D2 no define un compuesto similar al compuesto (VI) como un intermediario en cualquier paso de este método reivindicado en la invención aquí solicitada por patente. Por lo tanto, contrario a lo que dicta la norma, no puede motivarse como obvio una deducción de un proceso que comprende compuestos intermediarios distintos y que por lo tanto son reacciones distintas, obteniendo procesos distintos donde cada uno no tiene nada que ver con el otro. Por lo tanto, ninguna persona versada en la materia puede llegar al compuesto de la presente invención usando compuestos intermediario diferentes tales como aquel de la Formula (VI) y llegar a la misma composición. Por lo tanto no se puede derivar a partir de D2 un método tal y como el aquí revelado dado que comprende pasos y composiciones intermedias diferentes.
- 1.12 Son tan diferentes estos documentos D1 y D2 respecto a la presente solicitud que otras oficinas de patentes, se ha referido a las mismas y han conceptuado de igual forma.
- 1.13 De manera meramente ilustrativa, me permito presentar a usted copia del reporte de búsqueda y del examen de patentabilidad elaborado a la presente solicitud en el orden de su fase internacional (WO03016313), antes de su ingreso en la fase nacional aquí en Colombia. Esta fundamentación técnica anterior es tan clara precisa y concisa, que el reporte de búsqueda (ver anexo 1) elaborado por una oficina oficial PCT, reporta que estos mismos documentos familia (ver página 2 y 3 del reporte de búsqueda), son documentos del arte referenciados como "A", de manera que no afectan ni la novedad ni la altura inventiva; y, en el reporte de patentabilidad (ver anexo 2), en el examen se define



7 137 140

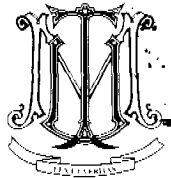
que los compuestos de la presente invención (ver página 3 del examen de patentabilidad) por el contrario reivindican compuestos en los cuales el anillo piperazina están atados a grupo sulfonil que es sustituido por C1-6 alquil como posiciones 3, 5-, y tiene un no substituyente en la posición 4-N. De la misma forma, se define en dicho reporte que el proceso es distinto toda vez que la diferencia comienza en los materiales de inicio y los nuevos productos. Este reporte concluye que el arte anterior no indica el compuesto intermediario de la reivindicación 4 y las anterioridades nunca revelan los efectos inesperados tales como una excelente actividad farmacológica en comparación con el sildenafil, el cual tiene un alquil sustituido en la posición 4-N del anillo piperazina. Por lo tanto, se demuestra que normas, como la nuestra basadas en corrientes continentales han fundamentado que la presente es patentable.

- 1.14 Otras oficinas importantes también se han inclinado sobre la misma conclusión, particularmente EEUU, ha concedido la misma bajo el numero *US6960592*.
- 1.15 Con esto no pretendemos nada mas que ilustrar que otros examinadores de otros países de relevancia en el examen de patentes, han revisado la presente respecto a dichas anterioridades, conceptuando estas mismas diferencias como relevantes a la hora de definir si afecta o no la novedad o la altura inventiva.
- 1.16 Por todo lo anterior, me permito en conclusión solicitar sea de nuevo revisada la presente invención y verificar las diferencias aquí expuestas y en consecuencia sea concedida la presenten en lo términos y el tenor de las cláusulas del nuevo capítulo reivindicatorio presentado.

2. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 2.1 Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 2.2 Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 2.3 En las demás normas concordantes.



12/11
135

3. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

- 3.1 NUEVO CAPÍTULO REIVINDICATORIO.
- 3.2 COPIA DEL EXAMEN DE BUSQUEDA PCT FASE INTERANCIONAL.
- 3.3 COPIA DEL EXAMEN DE PATENTABILIDAD FASE INTERNACIONAL.

4. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Calle 93B No. 12- 48 Of. 204, de esta ciudad.

De la Señora Jefe,

LAURA MICHELSEN NIÑO

C.C. No. 39.783.287 de Usaquén

T.P.A. No. 45.265 del C.S de la J.

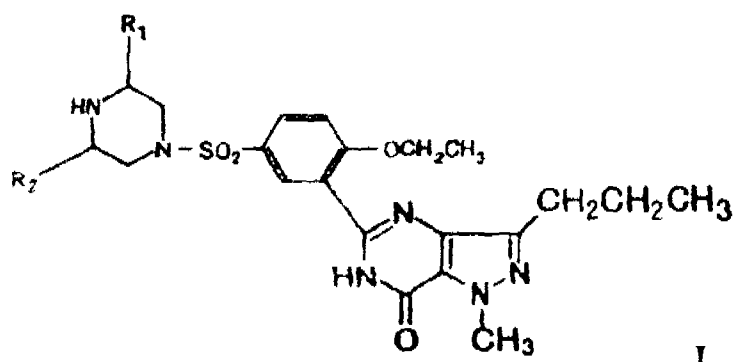
9

~~139~~ 142

ANEXO 1

REIVINDICACIONES

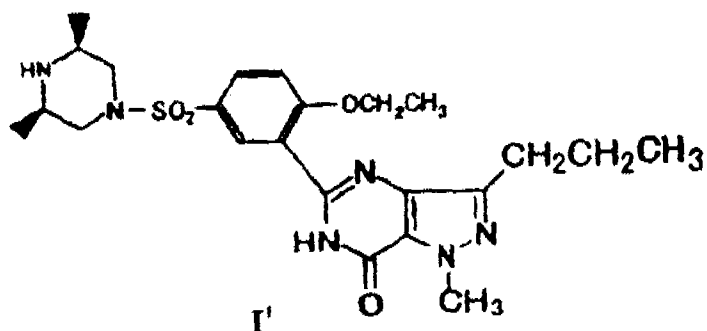
1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisomero del mismo:



I

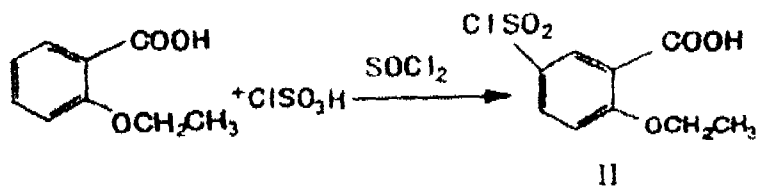
En donde R₁ y R₂ independientemente son Alquilo C₁₋₆

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde dicho compuesto es 5-[2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-7-propyl-1H-pyrazolo[4,3-b]quinoxalin-6-yl]-N-(R₁-methyl)-N-(R₂-propyl)-2,6-dihydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrimidin-3-one, y dicho compuesto tiene la estructura de la fórmula (II) como sigue:

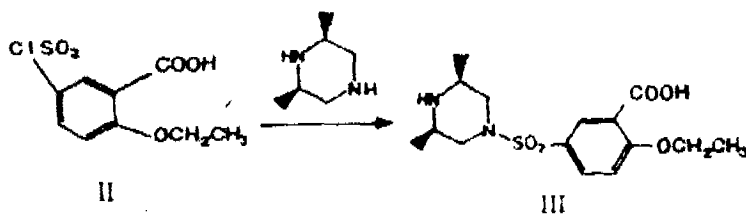


3. Un método para preparar el compuesto de fórmula I', comprende las siguientes etapas:

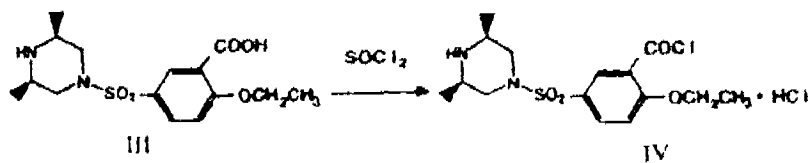
- a. Hacer reaccionar ácido 2-etoxi benzoico, como material de partida, con ácido clorosulfónico en la presencia de dicloruro sulfónico, obtenida 4-clorosulfonil-2-etoxi ácido benzoico (compuesto II);



- b. Hacer reaccionar el compuesto II con *cis*-2,6-dimetil piperidina, obteniéndose ácido 2-etoxi-5-(*cis*-4,6-dimetilpiperidin-3-ilsulfonil)terfenilo (compuesto III):

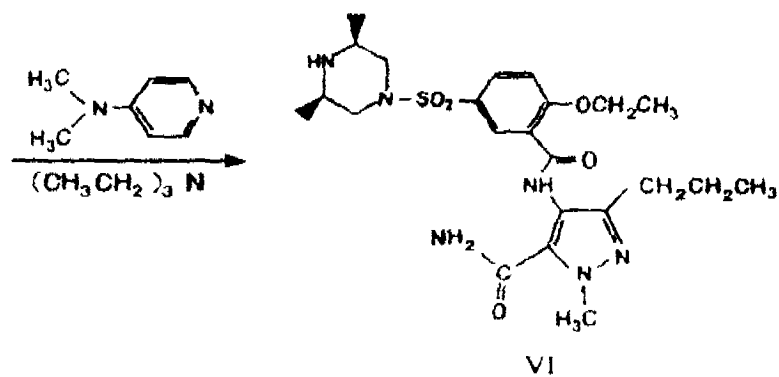
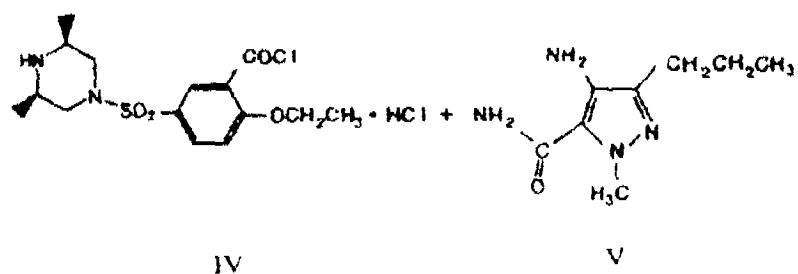


- c. Acilar el compuesto III, obteniéndose cloruro de 2-etoxi-5-(*cis*-4,6-dimetilpiperidin-3-ilsulfonil)terfenilo (IV):



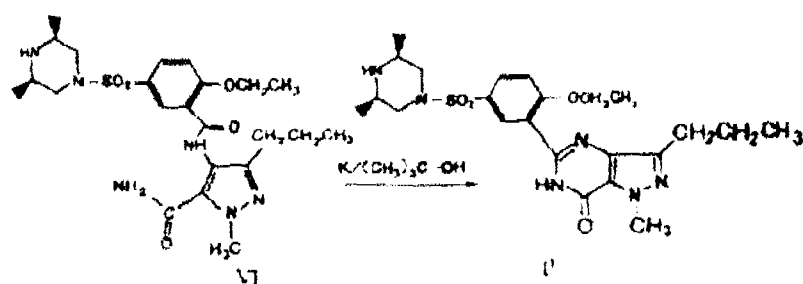
- d. Hacer reaccionar el compuesto (IV) con el compuesto V en la presencia de 4-dimetilaminopiridina y trietilamina, obteniéndose 4-[2-etoxi-5-(*cis*-2,6-

dimetilpiperazina-4-ilsulfonil-benzamido]-1-
metil-3-n-propil-pirazol-5-carboxamida (compuesto VI);

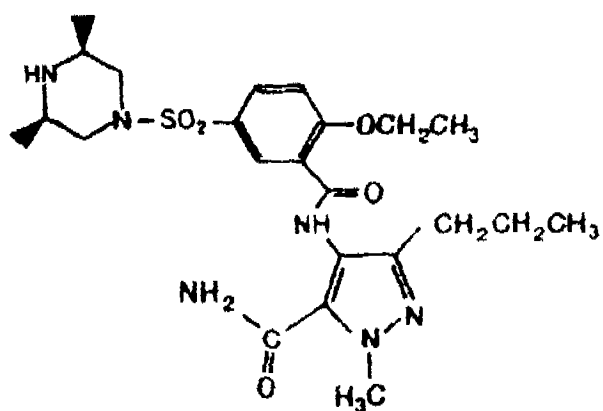


e. Ciclizar el compuesto VI en la presencia de 4
butoxido de piridina, obteniéndose 3-[[2-etoxi-
5-(1-cis-2,6-dimetilpiperazin-4-yl)-

ileulfonilfenil (I) 1-metil-3-n-propil-4,5-
dihidro-2H-pirazole[4,3-d]pirimidin-7-ona
(II).



4. Un compuesto de fórmula (VI), que es 4-(2-etoxi-5-(cis-2,6-dimetilpiperazin-4-ileulfonil)benzamido)-1-metil-3-n-propil-pirazol-5-carboxamida, que tiene la estructura como sigue:

13 ~~145~~
148

VI

5. Una composición farmacéutica para tratar una impotencia, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (II), sus sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, y un portador farmacéuticamente aceptable

6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (II) es 5-[[1,4-bis(2-metil-2-oxopropil)-piperazin-4-ilsulfonil]fenil]-2-metil-3-oxopropal-2,4-dihidro-1H-pirazol-4,7-diolimidin-7-ona.

ANEXO 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN02/00433

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D487 / 04 A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC6, IPC7, C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT, CA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP0463756A1(PFIZER INC.), 02 Jan 1992, Full text	1-8
A	CN1124926A (PFIZER RES & DEV) , 19 Jun. 1996, Full text	1-8
A	CN1168376A (PFIZER RES & DEV) , 24 Dec 1997, Full text	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11-11-2002

Date of mailing of the international search report

12 DEC 2002 12.12.02

Name and mailing address of the ISA/CN

6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District,
100088 Beijing, China

Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

印 林 Liu Shujing

Telephone No. 86-10-62093849

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members

International application No.
PCT/CN02/00433

Patent document cited in research report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0463756	02-01-92	BR9102560 A	21.01.92
		NO9102366 A	23.12.91
		NO9102366 A	23.12.91
		CA2044748 A	21.12.91
		FI9103017 A	21.12.91
		PT98011 A	31.03.92
		AU7915591 A	19.03.92
		CN1057464 A	01.01.92
		CS9101876 A2	15.04.92
		HU61312 A	30.12.92
		ZA9104707 A	24.02.93
		NZ238586 A	26.08.93
		US5250534 A	05.10.93
		JP6041133 A	15.02.94
		TW222633 A	21.04.94
		US5346901 A	13.09.94
		IL98482 A	27.11.95
		US5719283 A	17.02.98
CN- A-1124926	19.06.96	WO9428902 A1	22.12.94
		AU6797394 A	03.01.95
		NO9504757 A	24.11.95
		FI 9505911 A	08.12.95
		ZA9404018 A	28.02.96
		EP0702555 A1	27.03.97
		CZ9503242 A3	17.07.96
		HU73420 A	29.07.96
		TW292971 A	11.12.96
		NZ266463 A	24.03.97
		BR1100088 A3	08.04.97
		JP9503996T	22.04.97
		IL109873 A	27.12.98
		IL121836 A	27.12.98
		JP11263728 A	28.09.99
		JP11286444 A	19.10.99
		NO200000702 A	24.11.95

141

149
152

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN02/00433

Patent document cited in research report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN- A-1124926	19.06.96	NO200000703 A	24.11.95
CN- A-1168376	24.12.97	EP0812845 A1	17.12.97
		AU2487897 A	18.12.97
		NO9702481 A	15.12.97
		ZA9705259 A	25.02.98
		JP10081688 A	31.03.98
		SG50024 A1	15.06.98
		NZ328084 A	26.08.98
		BR9703580 A	10.11.98
		KR98002051 A	30.03.98
		NO9805064 A	15.12.97
		HU9701048 A2	28.12.98
		CA2207694 A	14.12.97
		JP11171879 A	29.06.99
		US5955611 A	21.09.99
		MX9704433 A1	01.11.98
		IL121000 A	29.02.00
		IL125411 A	29.02.00
		US6066735 A	23.05.00
		TW391961 A	01.06.00

ANEXO 3

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

REC'D 26 NOV 2003

WIPO PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference OP020029P	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/CN02/00433	International filing date (day/month/year) 21 Jun.2002 (21.06.02)	Priority date (day/month/year) 29 Jun. 2001 (29.06.01)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC IPC7 C07D487/04 A61K31/505		
Applicant Liu, Baoshun		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 3 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and /or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty ,inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2)with regard to novelty ,inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application.		
Date of submission of the demand 14.Jan 2003(14.01.03)	Date of completion of this report 28.10.2003(28.10.03)	
Name and mailing address of the IPEA/CN 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, 100088 Beijing, China Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer Liushujing Telephone No. 86-10-62085571	

Form PCT/IPEA/409(cover sheet)(July 1998)

EPO - DG 1

09. 01. 2004

(36)



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/CN02/00433

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:

☒ the international application as originally filed☐ the description:

pages _____, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

☐ the claims:

Nos _____, as originally file

Nos _____, as amended (together with any statement) under Article 19

Nos _____, filed with the demand

Nos _____, filed with the letter of _____

☐ the drawings:

sheets/fig _____, as originally filed

sheets/fig _____, filed with the demand

sheets/fig _____, filed with the letter of _____

☐ the sequence listing part of the description:

pages _____, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.☐ filed together with the international application in computer readable form.☐ furnished subsequently to this Authority in written form.☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:☐ the description, pages _____☐ the claims No. _____☐ the drawings, sheets/fig _____5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments 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)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/CN02/00433

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 1-8	YES
	Claims	NO
Inventive step (IS)	Claims 1-8	YES
	Claims	NO
Industrial applicability (IA)	Claims 1-8	YES
	Claims	NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

Claims 1-7 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(4).

1. EP0463756A
2. CN1124926A
3. CN1168376A

Document 1 discloses pyrazolo pyrimidine compounds, in which R4 group, which is attached to sulfonyl group, together with N forms a 4 - N substituted piperazine residue; Document 2 discloses the use of the foregoing compounds in treating impotence; Document 3 discloses the method of preparing sildenafil. While the present invention claims the compounds in which piperazine ring attaching to sulfonyl group is substituted by C1-6 alkyl at 3, 5-positions, and has no substituent at 4-N position. Therefore, claims 1 - 2 possess the novelty required by PCT Article 33(2). The preparing method of claim 3 possesses the novelty owing to the difference in the starting materials and the new products. The prior arts didn't disclose the intermediate of claim 4, therefore claim 4 has novelty. Claims 5 - 7, which claim the compositions and uses of the compounds of claim 1, therefore possess novelty.

The compounds of the present invention have more excellent pharmacological activities than that of sildenafil, which has an alkyl substituent at the 4 - N position of the piperazine ring, therefore claim 1-8 possess inventive steps required by PCT Article 33(3).

The foregoing compounds, compositions can be made or used, therefore meet PCT Article 33(4).

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 0 812 845 A1

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(43) Date of publication:
17.12.1997 Bulletin 1997/51

(51) Int Cl.⁶: C07D 487/04, A61K 31/505

(21) Application number: 97303832.6

(22) Date of filing: 04.06.1997

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE
Designated Extension States:
LV RO SI

(30) Priority: 14.06.1996 GB 9612514

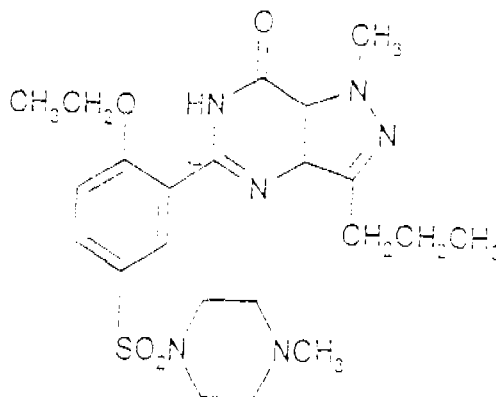
(71) Applicants:
• Pfizer Limited
Sandwich Kent CT13 9NJ (GB)
Designated Contracting States:
GB
• Pfizer Research and
Development Company, N.V./S.A.
Dublin 1 (IE)
Designated Contracting States:
BE CH DE DK ES FI FR GR IE IT LI LU MC NL PT
SE AT

(72) Inventors:
• Dunn, Peter James
Sandwich, Kent, CT13 9NJ (GB)
• Wood, Albert Shaw
Sandwich, Kent, CT13 9NJ (GB)

(74) Representative: Hayles, James Richard
Pfizer Limited,
Patents Department,
Ramsgate Road
Sandwich Kent CT13 9NJ (GB)

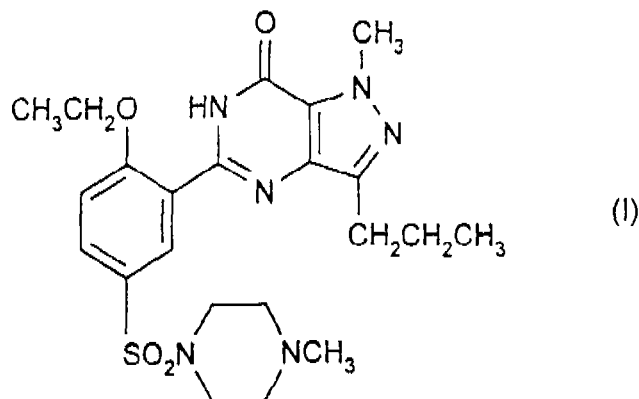
(54) Process for preparing sildenafil

(57) A process for the preparation of a compound of formula (I):

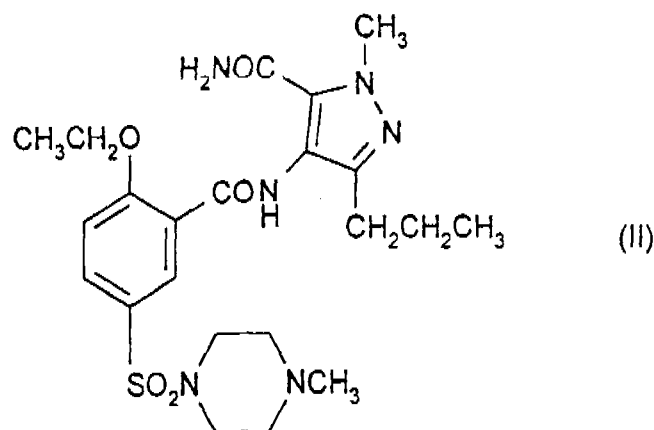


also known as sildenafil
which comprises cyclisation of a compound of formula (II):

EP 0 812 845 A1

158
158

which comprises cyclisation of a compound of formula (II):



35 wherein the cyclisation is conducted under basic, neutral or acidic conditions.

- 40
- 45
- 50
- 55
2. A process according to claim 1 wherein the cyclisation is carried out in the presence of a base, preferably in a solvent, optionally in the presence of hydrogen peroxide or a peroxide salt, and is followed, where necessary, by neutralisation of the reaction mixture.
 3. A process according to claim 2 wherein the base is selected from the group consisting of a metal salt of a C₁-C₁₂ alkanol, a C₃-C₁₂ cycloalkanol, a (C₃-C₈ cycloalkyl)C₁-C₆ alkanol, ammonia, a C₁-C₁₂ alkylamine, a di(C₁-C₁₂ alkyl)amine, a C₃-C₈ cycloalkylamine, a N-(C₃-C₈ cycloalkyl)-N-(C₁-C₁₂ alkyl)amine, a di(C₃-C₈ cycloalkyl)amine, a (C₃-C₈ cycloalkyl)C₁-C₆ alkylamine, a N-(C₃-C₈ cycloalkyl)C₁-C₆ alkyl-N-(C₁-C₁₂ alkyl)amine, a N-(C₃-C₈ cycloalkyl)C₁-C₆ alkyl-N-(C₃-C₈ cycloalkyl)amine, a di[(C₃-C₈ cycloalkyl)C₁-C₆ alkyl]amine and a heterocyclic amine selected from the group consisting of imidazole, triazole, pyrrolidine, piperidine, heptamethyleneimine, morpholine, thiomorpholine and a 1-(C₁-C₄ alkyl)piperazine; a metal hydride, fluoride, hydroxide, oxide, carbonate and bicarbonate; wherein the metal is selected from the group consisting of lithium, sodium, potassium, rubidium, cesium, beryllium, magnesium, calcium, strontium, barium, aluminium, indium, thallium, titanium, zirconium, cobalt, copper, silver, zinc, cadmium, mercury and cerium; and a C₇-C₁₂ bicyclic amidine; and the solvent is selected from the group consisting of a C₁-C₁₂ alkanol, a C₃-C₁₂ cycloalkanol, a (C₃-C₈ cycloalkyl)C₁-C₆ alkanol, a C₃-C₉ alkanone, a C₄-C₁₀ cycloalkanone, a C₅-C₁₂ alkyl ether, 1,2-dimethoxyethane, 1,2-diethoxyethane, diglyme, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, benzene, toluene, xylene, chlorobenzene, dichlorobenzene, acetonitrile, dimethyl sulphoxide, sulpholane, dimethylformamide, dimethylacetamide, N-methylpyrrolidin-2-one, pyrrolidin-2-one, pyridine and water, and mixtures thereof.
 4. A process according to claim 3 wherein the base is selected from the group consisting of an alkali or alkaline earth metal salt of a C₁-C₁₂ alkanol, a C₃-C₁₂ cycloalkanol and a (C₃-C₈ cycloalkyl)C₁-C₆ alkanol; an alkali metal salt

156
159

of ammonia, a N-(secondary or tertiary C₃-C₆ alkyl)-N-(primary, secondary or tertiary C₃-C₆ alkyl)amine, a C₃-C₈ cycloalkylamine, a N-(C₃-C₈ cycloalkyl)-N-(primary, secondary or tertiary C₃-C₆ alkyl)amine, a di(C₃-C₈ cycloalkyl)amine and 1-methylpiperazine; an alkali or alkaline earth metal hydride, hydroxide, oxide, carbonate and bicarbonate; 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene;

and the solvent is selected from the group consisting of ethanol, 2-propanol, a secondary or tertiary C₄-C₁₂ alkanol, a C₃-C₁₂ cycloalkanol, a tertiary C₄-C₁₂ cycloalkanol, a secondary or tertiary (C₃-C₇ cycloalkyl)C₂-C₆ alkanol, a C₃-C₉ alkanone, 1,2-dimethoxyethane, 1,2-diethoxyethane, diglyme, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, toluene, xylene, chlorobenzene, 1,2-dichlorobenzene, acetonitrile, dimethyl sulphoxide, sulpholane, dimethylformamide, N-methylpyrrolidin-2-one, pyridine and water, and mixtures thereof.

5. A process according to any one of claims 2 to 4 wherein the reaction is carried out at from 50 to 170°C for from 3 to 170 hours.
6. A process according to claim 5 wherein the quantity of base employed is from 1.0 to 5.0 molecular equivalents.
7. A process according to claim 6 wherein the base is selected from the group consisting of the lithium, sodium and potassium salts of a C₁-C₁₂ alkanol, a C₄-C₁₂ cycloalkanol, ammonia, cyclohexylamine and 1-methylpiperazine; the hydride salts of lithium, sodium and potassium; cesium carbonate; and barium oxide; the solvent is selected from the group consisting of ethanol, a tertiary C₄-C₁₀ alcohol, a tertiary C₆-C₈ cycloalkanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan and acetonitrile, the reaction is carried out at from 60 to 105°C and the quantity of base employed is from 1.1 to 2.0 molecular equivalents.
8. A process according to claim 7 wherein the base is selected from the group consisting of the C₁-C₁₂ alkoxide and hydride salts of lithium, sodium and potassium, sodamide, sodium cyclohexylamide and cesium carbonate; the solvent is selected from the group consisting of ethanol, t-butanol, t-amyl alcohol, 1-methylcyclohexanol, tetrahydrofuran and 1,4-dioxan; and the reaction is conducted for from 3 to 60 hours.
9. A process according to claim 8 wherein the base is selected from the group consisting of sodium ethoxide, sodium t-butoxide, potassium t-butoxide and sodium hydride; and the solvent is selected from the group consisting of ethanol, t-butanol, t-amyl alcohol and tetrahydrofuran.
10. A process according to claim 1 wherein the cyclisation is carried out by heating a compound of formula (II), optionally in the presence of a solvent and/or optionally in the presence of a dehydrating agent and/or mechanical water-removal system.
11. A process according to claim 10 wherein the solvent is selected from the group consisting of 1,2-dichlorobenzene, dimethyl sulphoxide, sulpholane, N-methylpyrrolidin-2-one and pyrrolidin-2-one, and mixtures thereof; and the dehydrating agent is selected from the group consisting of anhydrous potassium carbonate, anhydrous sodium carbonate, anhydrous magnesium sulphate, anhydrous sodium sulphate, phosphorus pentoxide and molecular sieves.
12. A process according to claim 11 wherein the solvent is 1,2-dichlorobenzene, sulpholane or N-methylpyrrolidin-2-one; the dehydrating agent is molecular sieves; and the reaction is carried out at from 180 to 220°C for from 0.5 to 72 hours.
13. A process according to claim 1 wherein the cyclisation is carried out in the presence of a protic acid or Lewis acid, optionally in the presence of a solvent.
14. A process according to claim 13 wherein the protic acid is selected from the group consisting of an inorganic acid, an organo-sulphonic acid, an organo-phosphonic acid and an organo-carboxylic acid;

the Lewis acid is selected from the group consisting of boron trifluoride, boron trichloride, boron tribromide, aluminium chloride, aluminium bromide, silicon tetrachloride, silicon tetrabromide, stannic chloride, stannic bromide, phosphorus pentachloride, phosphorus pentabromide, titanium tetrafluoride, titanium tetrachloride, titanium tetrabromide, ferric chloride, zinc fluoride, zinc chloride, zinc bromide, zinc iodide, mercuric chloride, mercuric bromide and mercuric iodide;

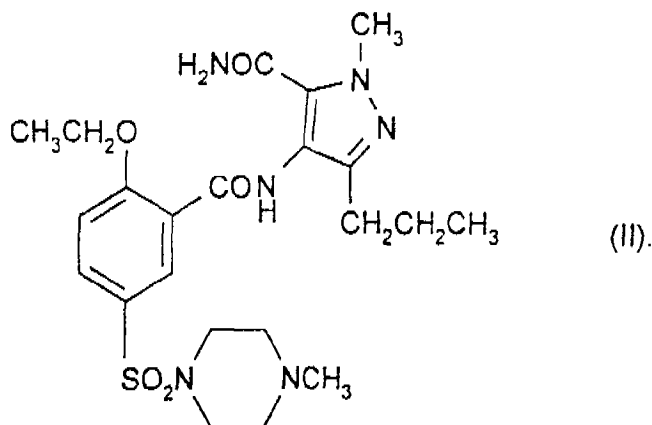
and the solvent is selected from the group consisting of a C₅-C₁₂ alkane, a C₅-C₈ cycloalkane, a C₁-C₁₂ alkanolic acid, a C₁-C₄ alkanol, a C₃-C₉ alkanone, a C₅-C₁₂ alkyl ether, 1,2-dimethoxyethane, 1,2-diethox-

157
160

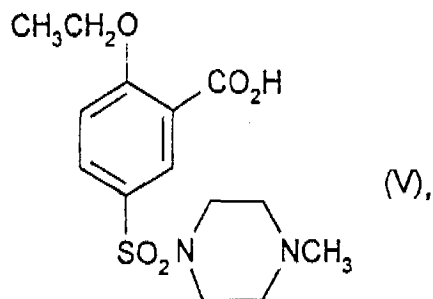
yethane, diglyme, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, benzene, toluene, xylene, chlorobenzene, dichlorobenzene, nitrobenzene, dichloromethane, dibromomethane, 1,2-dichloroethane, acetonitrile, dimethyl sulphoxide, sulpholane, dimethylformamide, dimethylacetamide, N-methylpyrrolidin-2-one and pyrrolidin-2-one, and mixtures thereof.

15. A process according to claim 14 wherein the protic acid is concentrated sulphuric acid, phosphoric acid or *p*-toluenesulphonic acid; the Lewis acid is boron trifluoride, aluminium chloride, silicon tetrachloride, stannic chloride, titanium tetrachloride, ferric chloride or zinc chloride; the solvent is glacial acetic acid, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan or chlorobenzene; and the reaction is carried out at from 65 to 210°C for from 6 to 300 hours.

16. A compound of formula (II):



17. A compound of formula (V):



or the hydrochloride-triethylamine double salt thereof, or a C_1 - C_4 alkyl ester thereof.

158
161

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
LAURA MICHELSEN NIÑO

ASUNTO	Radicación	03 - 112574
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	Nº 9 2 0 5
	Folios	12

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	PCT/CN02/00433		
Fecha de Presentación Internal.	Junio 21 de 2002		

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

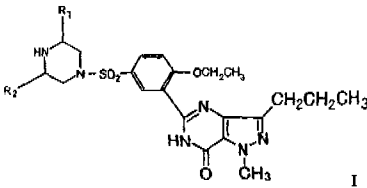
- | | | | |
|------|-----------------------------------|--|--|
| 1.1. | <u>Descripción:</u> | Folios: 4 a 19 | como se radicó inicialmente |
| 1.2. | <u>Reivindicaciones:</u> | Folios: 20 a 26
Folios: 140 a 145 | como se radicó inicialmente
modificadas |
| 1.3. | <u>Prioridad:</u> | CN 01129691.7 del 29 de Junio de 2001
CN 02100198.7 del 18 de Enero de 2002 | |
| 1.4 | <u>Respuesta del solicitante:</u> | Folios: 111 a 153 | |

2. Objeto de la invención

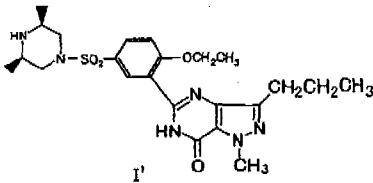
- Titulo: **"NUEVOS COMPUESTOS INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA PARA EL TRATAMIENTO DE LA IMPOTENCIA"** Modificado en Folio 66.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

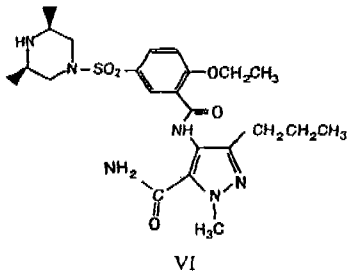
- **Reivindicaciones** de la 1 a la 2: Un Compuesto de fórmula (I):



- **Reivindicación 3:** Método para preparar el Compuesto de Fórmula (I')



- **Reivindicación 4:** Un Compuesto de fórmula (VI):



- **Reivindicaciones** de la 5 a la 6: Una composición farmacéutica, de un compuesto de fórmula (I)

El **problema planteado en la presente solicitud** es suministrar nuevos compuestos útiles en el tratamiento de la impotencia.

Para **resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona** un compuesto de fórmula (I) y una composición farmacéutica del mismo.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la IPC: **A61K 31/505**.

3. Respuesta a los argumentos del solicitante

- El solicitante pasa un nuevo capítulo reivindicatorio, y esta oficina lo acepta.

4. De la solicitud de Patente

4.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

Esta Oficina se permite señalar que dentro de la descripción se encontró falta de sustento debido a que:

- En el folio 8 primer párrafo dice: “...**compuesto de fórmula (I) ... no es solo efectivo para el tratamiento de enfermedades de impotencia, ... y baja toxicidad**” , en el mismo no se encontraron estudios que demuestren tal afirmación.
- Dentro de la Descripción no hay información que permita concluir que los compuestos Reivindicados solucionan el problema técnico planteado y la misma no es explícita ni concreta en cuanto a las ventajas o el salto tecnológico de la solicitud con respecto al estado de la técnica.

4.2. **Reivindicaciones** (artículo 30 D 486)

- La **Reivindicación 4**: debe hacerse dependiente de la reivindicación 3, ya que están incluida en la materia allí, a proteger.
- En la **Reivindicación 5**: Cuando se este definiendo los componentes de una composición farmacéutica, la misma en su definición no debe incluir usos.

Por lo anteriormente expuesto, es preciso requerir al interesado para que señale el verdadero alcance de su invención.

5. **Determinación del Estado de la Técnica**

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: **Junio 29 de 2001**

Teniendo en cuenta la fecha indicada se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud; **aclorando, que esta búsqueda se realizo únicamente para aquellas partes que parecen ser claras y/o concisas:**

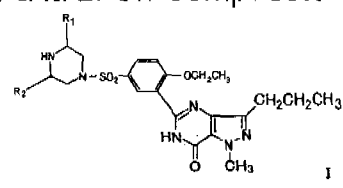
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 94/28902	PYRAZOLOPYRIMIDINONES FOR THE TREATMENT OF IMPOTENCE	Diciembre 22 de 1994
D2	EP 0463756	PYRAZOLOPYRIMIDINONE ANTIANGINAL AGENTS	Junio 07 de 1991
D3	EP 0812845	PROCESS FOR PREPARING SILDENAFIL	Diciembre 17 de 1997

6. **Análisis de patentabilidad** (artículo 14 D486)

6.1 **Novedad** (artículo 16 D486)

La Novedad se evaluó por comparación entre lo solicitado y lo encontrado en el estado de la técnica.

- **Reivindicaciones de la 1 a la 2:** Un Compuesto de fórmula (I):



- **Reivindicaciones de la 5 a la 6:** Una composición farmacéutica, de un compuesto de fórmula (I)

La solicitud del Compuesto de fórmula (I) se encuentra ampliamente divulgada en la publicación **WO 94/28902**, como a continuación se evidencia:

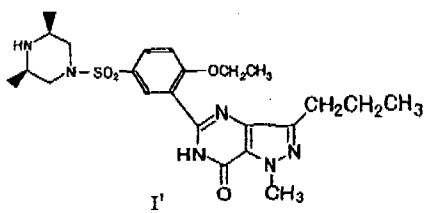
CARACTERISTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 03-112574	D1 = WO 94/28902
Un compuesto de fórmula (I): I R1= Alquilo C1-6 R2= Alquilo C1-6	Un compuesto de fórmula (I): (I) R1= Alquilo C1-3 R2= Alquilo C1-6 R3= Alquilo C1-6 R4= SO2NR9R10, siendo R9 y R10= junto al átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo 4-N(R12)-Piperazinilo, donde dicho grupo esta opcionalmente sustituido con Alquilo de C1-4 Folios 84, 87 y 88
Una composición farmacéutica de un compuesto de fórmula (I), que comprende: • Compuesto de formula (I) • Un portador farmacéuticamente aceptable	Una composición farmacéutica de un compuesto de fórmula (I), que comprende: • Compuesto de formula (I) • Vehículo farmacéuticamente aceptable Folio 92

Teniendo en cuenta el objeto de la invención y la materia descrita en la anterioridad **D1**, esta dependencia se permite señalar que existe afectación al requisito de Novedad, ya que resulta idéntico al publicado en el estado de la técnica. Es decir que el Compuesto de fórmula (I) como tal, no es nuevo; como tampoco es nueva la composición farmacéutica del mismo.

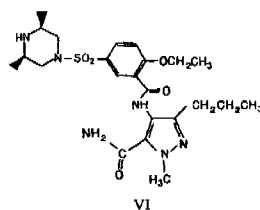
6.2 Nivel inventivo (artículo18 D486)

El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y lo encontrado en el estado de la técnica.

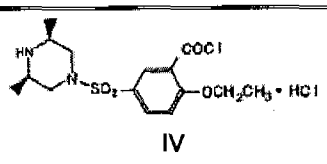
- **Reivindicación 3:** Método para preparar el Compuesto de Fórmula (I')



• Reivindicación 4: Un Compuesto de fórmula (VI):

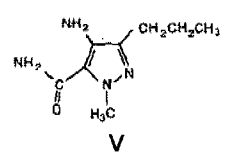


CARACTERÍSTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 03-112574	D2 = EP 0463756	D3=EP0812845
Un método para la preparación de un compuesto de fórmula (I'):	Un procedimiento para la preparación de una compuesto de fórmula (I):	Un procedimiento para la preparación de una compuesto de fórmula (I):
(a) Reacción:	R1= Alquilo C1-3 R2= Alquilo C1-6 R3= Alquilo C1-6 R4= Tomado conjuntamente con el átomo de Nitrógeno al que esta unido, completa un grupo 4-N-(R6)-Piperazinilo R5= Alquilo C1-4 R6= Alquilo C1-6 Los Compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula general (II):	Que comprende la ciclación de un compuesto de fórmula (II)
(b) Reacción:	Reacción a temperatura ambiente en presencia de un disolvente Los Compuestos de fórmula general (II) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general (IV):	En donde la ciclación se realiza en condiciones básicas, neutras o ácidas La base se selecciona dentro de un grupo es t-butóxido potásico, ...
(c) Acilar:	Nota: - Por procedimientos conocidos en el arte, se realiza la introducción de un grupo SO2Y en un anillo aromático. Por ejemplo cuando Y representa un átomo de Cl por acción del ácido clorosulfónico a o cerca de los 0°C. - Cuando R3 es un grupo susceptible de ser eliminado en las condiciones del clorosulfonación; dicho grupo puede introducirse en la etapa final de síntesis.	
(d) Reacción, en presencia de 4-dimetilaminopiridina y trietilamina:		Págs. 15 a 17 del documento.

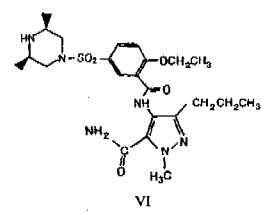
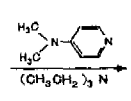


IV

+

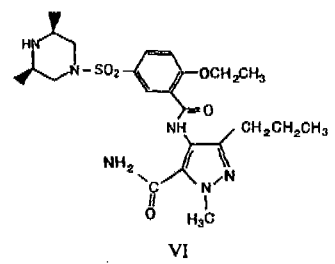


V

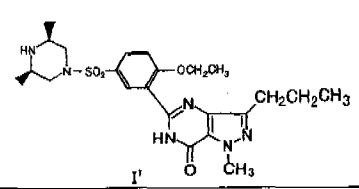
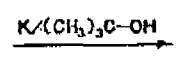


VI

(e) Ciclizar:

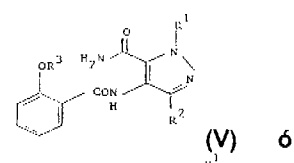


VI

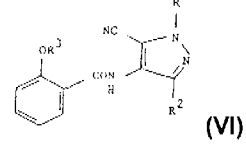


I'

Los Compuestos de fórmula general (IV) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general (V) ó (VI):



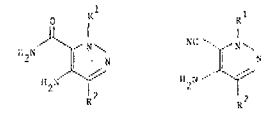
(V) 6



(VI)

Por aplicación de procedimientos de ciclación ya conocidos en el estado del arte, para la formación del anillo de pirimidona.

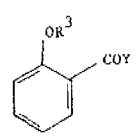
Los Compuestos de fórmula general (V) y (VI) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmulas generales (VII) y (VIII):



(VII) y (VIII)

Esta reacción en presencia de una amina terciaria alifática (triethylamina) que actúa como fijador del subproducto ácido opcional en presencia de un catalizador tal como lo es la 4-dimetilaminopiridina.

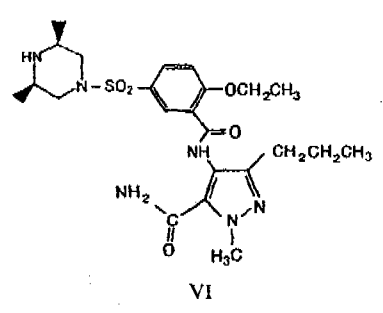
+



(IX)

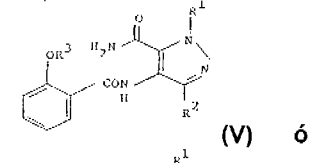
Folios 95 a 100

Un compuesto de fórmula (VI):

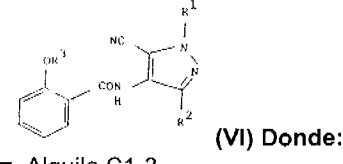


VI

Un compuesto de fórmula (V) o (VI):



(V) 6



(VI) Donde:

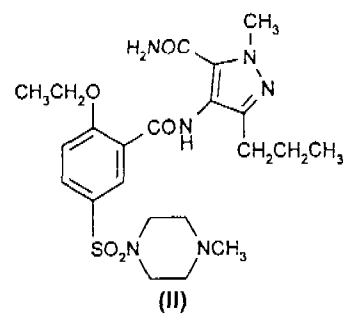
R1= Alquilo C1-3
R2= Alquilo C1-6
R3= Alquilo C1-6

Nota:

- Por procedimientos conocidos en el arte, se realiza la introducción de un grupo SO2Y en un anillo aromático. Por ejemplo cuando Y representa un átomo de Cl por acción del ácido clorosulfónico a o cerca de los 0°C.

Folios 99 y 100

Un compuesto de fórmula (II):



(II)

Pág. 15 del documento.

Método de preparación de compuestos de fórmula (I):

Comparando las características esenciales de la solicitud, las cuales corresponden al Método de preparación de compuestos de fórmula (I); los **documentos del estado de la técnica más cercano** son **D2** y **D3**, ya que divulga procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I), los cuales divulgan: en **D2** reacciones convencionales como por ejemplo: introducción de grupos SO_2 en un anillo aromático, preparaciones de las aminas de fórmula (III), los aminopirazoles de fórmulas (VII) y (VIII) y los haluros de acilo de fórmula (IX) de igual manera ciclación de compuestos, a partir de procesos ya conocidos en el estado de la técnica y en **D3** la ciclación en presencia del t-butoxido potásico, que es el paso clave en el procedimiento del cierre del anillo precursor del compuesto de fórmula (II) para llegar a obtener el compuesto de fórmula (I).

La **única diferencia** con **D2** y **D3** de la **presente solicitud** es que en ésta el método de preparación se utiliza una Piperazina 4-N-disustituida. Pero esto **NO parece conceder un efecto técnico inesperado** ya que para el experto en la materia basándose en estos documentos **D2** y **D3** y motivado por tales sugerencias y en este caso, con el deseo de desarrollar mejoras como la efectividad médica a corto plazo y la baja toxicidad, y conociendo los fundamentos de la síntesis orgánica, sabe que por ejemplo, éstos pueden prepararse por rutas alternativas y ya conocidas en el estado del arte, que en el caso de la ciclación la misma se puede realizar con rutas alternas y que la introducción de un grupo SO_2 en un anillo aromático se puede realizar por técnicas ya conocidas en el estado del arte; y con su conocimiento básico hubiese llegado a obtener los compuestos correspondientes a ésta solicitud; de manera que **un experto en la materia** lo **lograría fácil y obviamente** sin necesidad de emplear **Habilidad Inventiva** para la obtención de compuestos de fórmula (I) de la presente solicitud.

Compuesto de fórmula (VI):

Comparando las características esenciales de la solicitud, las cuales corresponden a un compuesto de fórmula (VI); el **documento del estado de la técnica más cercano** es **D3**, ya que divulga un compuesto de fórmula (II) el cual para obtener el compuesto de fórmula (I) necesita realizar la ciclación en presencia de t-butoxido potásico.

La **única diferencia** con **D3** de la **presente solicitud** es que en la solicitud en estudio presenta dos sustituciones en el anillo de Piperazina. Pero esto **NO parece conceder un efecto técnico inesperado** ya que para el experto en la materia basándose en el documento **D3** y motivado por tales, y conociendo los fundamentos de la síntesis orgánica, sabe que por ejemplo, éstos pueden prepararse por rutas alternativas y ya conocidas en el estado del arte, que en el caso de la ciclación la misma se puede realizar con rutas alternas independiente de los compuestos a afectar; y con su conocimiento básico hubiese obtenido el compuesto (VI); de manera que **un experto en la materia** lo **lograría fácil y obviamente** sin necesidad de emplear **Habilidad Inventiva** para la obtención de compuesto de fórmula (VI) de la presente solicitud.

165

Ya que **no hay un efecto técnico apreciable** ni datos en la memoria descriptiva que así lo confirmen; el **Problema Técnico Objetivo** fundamental de la Invención Reivindicada **no puede definirse**, en suministrar nuevos compuestos útiles en el tratamiento de la impotencia, ya que los mismos ya encuentran en el estado de la técnica.

Así que, el problema planteado en la solicitud, **sería solucionado fácilmente por el experto en la materia** ya que hubiese sido obvio plantear un método similar de preparación para obtener un compuesto de fórmula (I) alternativo, teniendo en cuenta D2 y D3 como de igual manera en el mismo procedimiento hubiese obtenido el compuesto (VI). Por tanto, **Carece de Nivel Inventivo: el Compuesto de fórmula (I), el Compuesto de fórmula (VI) y sus Composiciones Farmacéuticas**; ya que los mismos son **alternativos** a los previamente conocidos en el estado de la técnica.

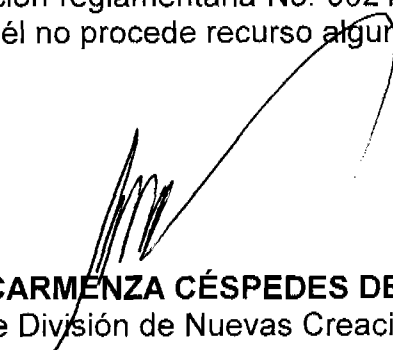
7. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 94/28902	1 a 2 y 5 a 6	Novedad
D2	EP 0463756	3 y 4	Nivel Inventivo
D3	EP 0812845	3 y 4	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
11 JUL 2008

CONCEPTO TÉCNICO No. 1782

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202080