



TRIANA, URIBE & A

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-112574- -00007-0000

Fecha: 2008-05-16 11:03:16 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RLSPUESTAREQUE Folios: 20

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.



- 1.5 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

A13
116

- 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

114
117

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.



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,

Firma manuscrita en tinta negra, que parece leer 'Laura Michelsen Niño'.

LAURA MICHELSEN NIÑO

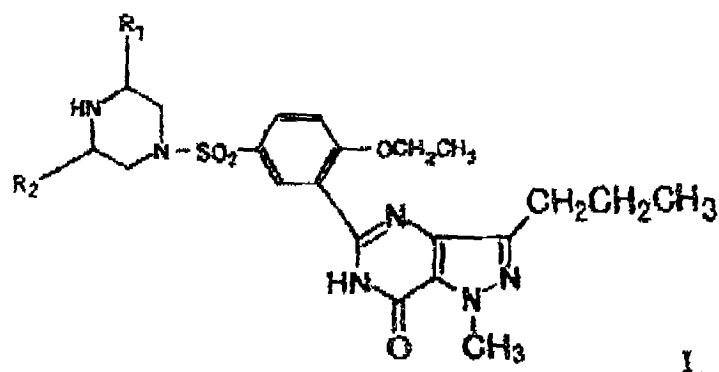
C.C. No. 39.783.287 de Usaquén

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

117
120

REIVINDICACIONES

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

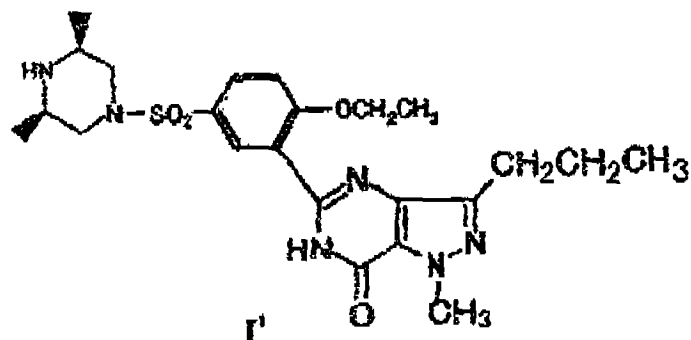


En donde R_1 y R_2 independientemente son Alquilo C_{1-6} .

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde dicho compuesto es 5-[[[2-etoxi-5-(cis-2,6-dimetilpiperazin-4-il)fenil]]-1-metil-3-n-propil-7,6-dihidro-1H-pirazolo[3,3-d]pirimidin-7-ona, y dicho compuesto tiene la estructura de la fórmula (I') como sigue:

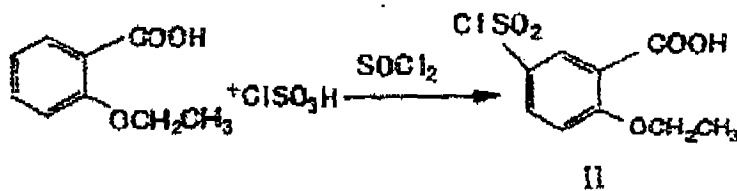
148
121

18



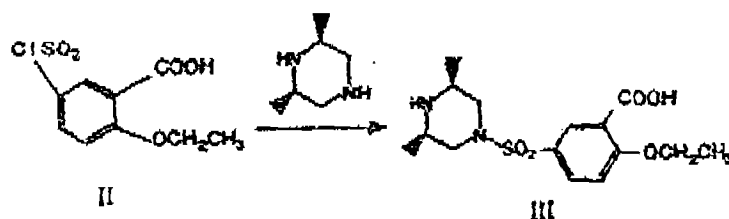
3. Un método para preparar el compuesto de fórmula (I'), comprende las siguientes etapas:

- a. Hacer reaccionar ácido 2-etoxi benzoico, como materiales de partida, con ácido clorosulfónico en la presencia de dicloruro sulfúrico, obtenida 5-clorosulfonil-2-etoxi ácido benzoico (compuesto II);

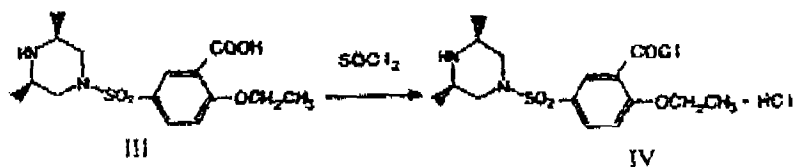


149
122

- b. Hacer reaccionar el compuesto II con *cis*-2,6-dimetil piperazina, obteniéndose ácido 2-etoxi-5-(*cis*-2,6-dimetilpiperazin-4-ilsulfonil) benzoico (compuesto III);

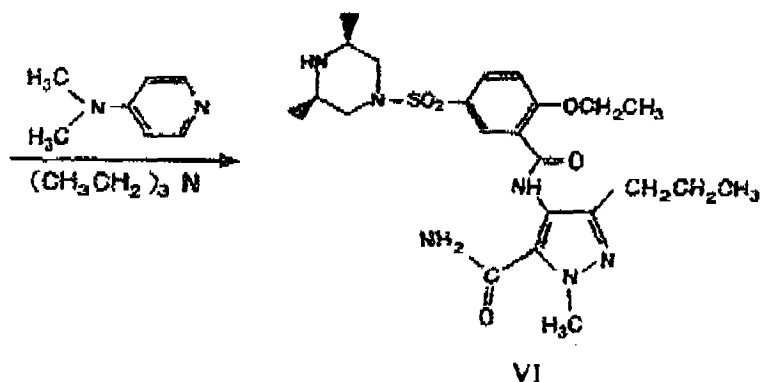
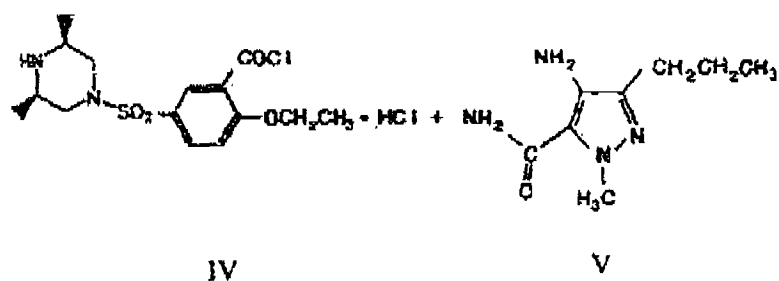


- c. Acilar el compuesto III, obteniéndose cloruro de 2-etoxi-5-(*cis*-2,6-dimetilpiperazin-4-ilsulfonil)benzoico (IV);



- 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-

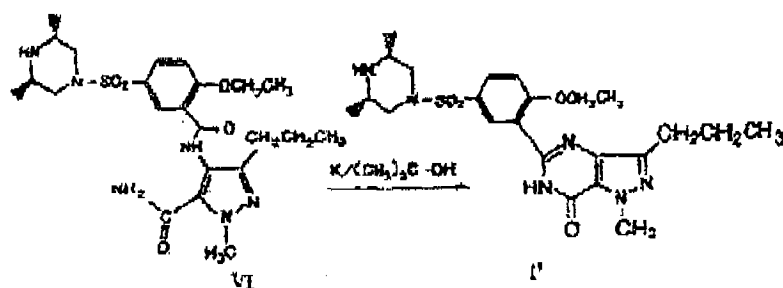
dimetilpiperazin-4-ilsulfonil(benzamido)-1-
metil-3-n-propilrazol-5-carboxamida (compuesto VI);



e. Ciclizar el compuesto VI en la presencia de t-butoxido de potasio, obteniéndose 5-[(2-eroxi-5-(cis-2,6-dimetilpiperazin-4-

12A
1511

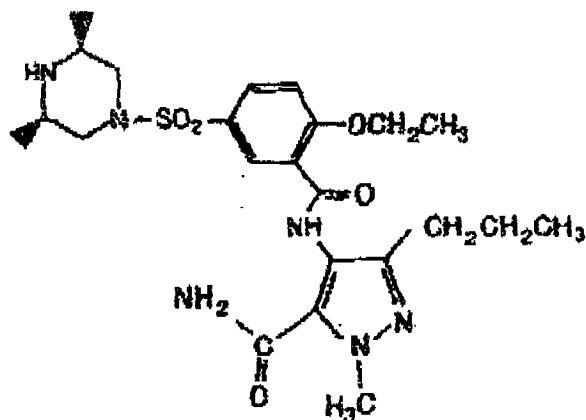
ilsulfonil)fenil]1-metil-3-n-propil-7,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (I').



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

121
125

22



VI

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

6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el compuesto de fórmula (I) es 5-[[[2-etoxi-5-(cis-2,6-dimetilpiperazin-4-ilsulfonil)fenil]]-1-metil-3-n-propil-7,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona.

123
126

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/EPDOC, 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 Shujing

Telephones No. 86-10-62093849

Form PCT/ISA/210 (continuation of Second sheet (2)) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family membersInternational 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

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

~~127~~
130

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.		

EPO - DG 1

09. 01. 2004

36

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 IPER/CN 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, 100088 Beijing, China Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer Liushujing Telephone No. 86-10-62085571

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 Nos _____☐ 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/CN02/00433V. 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).