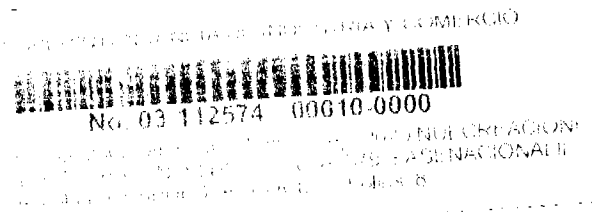




TRIANA, URIBE & MICHELSEN

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



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

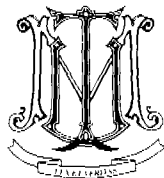
Yo, **LAURA MICHELSEN NIÑO**, mayor y vecina de esta ciudad, identificada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de **LIU BAOSHUN**, domiciliado en la ciudad de Beijing, China, por medio del presente memorial, me permito dar respuesta al Oficio No. 9205 de fecha diez (10) de julio de dos mil ocho (2008), notificado por fijación en lista el once (11) de julio de dos mil ocho (2008), el cual corresponde al examen de fondo realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, de la siguiente manera:

### 1. CLARIDAD DE LA SOLICITUD

- 1.1 En materia de claridad de la solicitud, el Señor Examinador expone que en el folio 8 primer párrafo, el compuesto de la fórmula (I) no es sólo efectivo para el tratamiento de enfermedades de impotencia y baja toxicidad y que dicha afirmación no tiene sustento con estudios. Para precisar la invención, solicitamos al Despacho, reemplazar el primer párrafo del folio 8, página 5, por el siguiente:

*“El compuesto de fórmula (I) de la presente invención es efectivo para el tratamiento de enfermedades de impotencia, tales como disfunción eréctil en machos y también tiene características tales como efectividad medica a largo plazo y baja toxicidad.”*

Es de agregar, que dicho cambio no amplía la invención sino por el contrario la restringe y precisa aún más. Igualmente, es de agregar que los estudios que evidencian esta



167  
170

expresión pueden encontrarse en el EJEMPLO 6 (TEST FARMACODINAMICO) y en el EJEMPLO 7 (TEST DE TOXICIDAD). En el Test 1 del ejemplo 6, se define que:

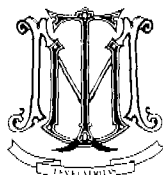
Los resultados indicaron que el periodo latente de la erección del pene por irritación eléctrica (10 V) puede ser acortada significativamente ( $P < 0,05$  y  $P < 0,01$ ) en ratas a las que se administró la fórmula del compuesto (I') a una dosificación de 24 mg/kg y 12 mg/kg, respectivamente. Este resultado es el mismo con el otro compuesto de sildenafil ( $P < 0,01$ ).

En el Test 2 de dicho ejemplo 6 también define que:

**Resultado a.** El resultado muestra que el periodo latente en el cual los ratones macho montan los ratones hembra puede ser acortado significativamente ( $P < 0,05$  y  $P < 0,01$ ) después de la administración del compuesto de fórmula (I') en dosificación de 24 mg/kg y 12 mg/kg respectivamente.

**Resultado b.** El resultado muestra que las veces que montaron sobre los ratones hembra por los ratones macho (veces de intercambio sexual) pueden ser incrementadas significativamente ( $P < 0,05$  y  $P < 0,01$ ) cuando los ratones macho se les administro el compuesto de fórmula (I') en la dosificación de 24 mg/kg y 12 mg/kg respectivamente.

De igual forma en el ejemplo 7 se define que:



168  
3  
12

Se observó que por medio del uso del método Bliss que la mitad de la dosificación letal ( $LD_{50}$ ) es 901,5 mg/kg cuando los ratones fueron administrados con el compuesto de fórmula (I') oralmente por alimentación forzada.

El límite de confianza de 95% es 772,5-1052,1 mg/kg.

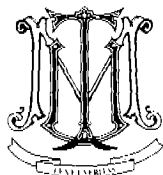
De acuerdo con el "Chenese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics", 1999, 4(3), 237-240, el  $LD_{50}$  del compuesto sildenafil es 625 mg/kg cuando los ratones macho fueron administrados oralmente en una dosis única, y el límite de confianza de 95% es de 50-672 mg/kg.

De manera que se comprueba efectividad medica a largo plazo y baja toxicidad.

- 1.2 Ahora bien, el señor examinador también se refiere a que 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 respecto al estado de la técnica.

Bajo esta apreciación, es necesario precisar que en la descripción se define el problema técnico a solucionar, que es precisamente la relación con el arte anterior, en el que se ha descubierto que el sildenafil (arte anterior) es muy efectivo para el tratamiento de la disfunción eréctil pero que la toxicidad y los efectos colaterales del compuesto es alta.

Ello se define claramente en la página 2, primer párrafo. Por lo tanto, el salto tecnológico de la solicitud respecto al estado de la técnica es solucionar el problema de toxicidad y efectos colaterales con un nuevo compuesto para tratar la disfunción eréctil masculina.



169  
4122

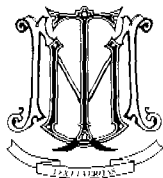
Ello se demuestra a partir de los ejemplos 6 y 7 donde se evalúa el compuesto de la invención mediante un TEST FARMACODINAMICO y un TEST DE TOXICIDAD.

Tal y como lo indica la presente invención, se provee un nuevo inhibidor de fosfodiesterasa selectivo, tal como es el compuesto de la fórmula (I) (ver párrafo 1 en el resumen de la invención). Así las cosas, no es claro el porqué de dicha apreciación toda vez que la descripción plantea un problema del arte anterior relacionado con un medicamento efectivo para la disfunción eréctil pero que presenta problemas de toxicidad y efectos colaterales, y que se pretende solucionar con un nuevo compuesto efectivo también para la disfunción eréctil masculina pero que presenta efectividad medica a largo plazo y baja toxicidad probado con base en los ejemplos 6 y 7 de la descripción.

Por lo tanto, solicito respetuosamente al Despacho evaluar de nuevo el capítulo descriptivo donde es posible apreciar el objeto y finalidad de la presente invención.

- 1.3 Por otro lado, el señor examinador se refiere a que la reivindicación 4 debe hacerse dependiente de la reivindicación 3, ya que está incluida la materia obtenida allí. Esta apreciación no es clara, toda vez que la reivindicación 3 dentro del preámbulo se refiere a proteger un “MÉTODO PARA PREPARAR EL COMPUESTO DE FÓRMULA (I)” pero la reivindicación 4 se refiere a otra materia que no es el proceso de preparación sino a un compuesto (PRODUCTO), pues el preámbulo se refiere es a un “COMPUESTO DE FÓRMULA (IV)”.

No es claro como puede ser una dependiente de la anterior, si son categorías reivindicatorias diferentes. Recomendamos al señor examinador verificar el “*MANUAL PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION*”, editado por la *ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE PROPIEDAD INTELECTUAL, OMPI*, el cual nos documenta sobre la forma, redacción y evaluación de solicitudes de patente bajo la norma aplicable en Colombia. Efectivamente, en la página 37 de dicho Manual se definen las dos categorías de reivindicaciones, las de *PROCESO* y las de *PRODUCTO*. Por favor recordar que las reivindicaciones de proceso deben referirse a las etapas o pasos para



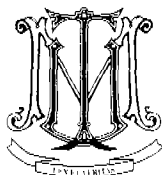
17p  
173

seguir dicho proceso y para ello se debe conformar una reivindicación principal o independiente que les da origen a aquellas dependientes de ésta, que amplían y precisan dicho proceso y que todas deben referirse a dicho proceso en el preámbulo. Por el contrario si la independiente se refiere a producto, sus dependientes deben referirse a dicho producto. Así, solicitamos por favor aclarar a que se refiere, pues no es clara dicha apreciación.

Según los parámetros de patentes, no es posible combinar reivindicaciones de categoría de PROCESO con una dependiente de categoría de PRODUCTO, pues no precisaría la invención. La intensión propuesta en el presente capítulo reivindicatorio es por un lado proteger el método de la reivindicación 3 y por el otro, el compuesto de la reivindicación 4, toda vez que cumplen con el requisito de unidad de invención.

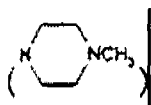
## 2. PATENTABILIDAD DE LA SOLICITUD

- 2.1 Ahora bien, el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra que: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo.
- 2.2 El examinador se refiere a que la materia descrita en la anterioridad D1, D2 y D3, respecto al compuesto de la Formula (I) resulta idéntico, al igual que la composición farmacéutica reivindicada afectando su novedad.
- 2.3 Sobre este respecto, nos permitimos aclarar que diferimos de dicho concepto, toda vez que para evaluar la novedad, se debe llevar acabo una comparación de igualdades y similitudes y verificar si estas son sustanciales o si 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.

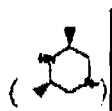


17/1/8  
124

- 2.4 El documento D3 se relaciona con un proceso para preparar sildenafil el cual es una forma diferente del compuesto de la fórmula (I') de la presente invención, en la que el sildenafil del D3 tiene solo un grupo metil adicionado al átomo de nitrógeno como la 4-posición del anillo piperazin:



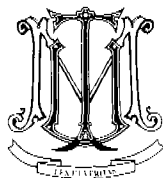
Por su parte, el anillo del compuesto de fórmula (I') de la presente invención tiene dos grupos metil adicionados separadamente al átomo de carbón como posiciones 3- y 5- del anillo piperazin:



Así las cosas, el compuesto preparado en D3 resulta ser diferente al compuesto de fórmula (I') de la presente invención, que es novedoso a luz de dicha anterioridad.

- 2.5 Adicionalmente, en materia de los documentos D1 y D2 desarrolla o evidencia una estructura de un compuesto de la formula (I') de la presente invención, el cual tiene dos grupos de metil adicionados separadamente al átomo de carbón como posiciones 3- y 5- del anillo piperazin, de manera que a los ojos de dichas anterioridades D1 y D2, la formula (I') de la presente invención es novedosa.

- 2.6 Por otro lado, ninguna de la anterioridades D1, D2, y D3 solas o en combinación enseñan o sugieren el mismo compuesto de fórmula (I') de la presente invención y mucho menos estudian problemáticas tales como la baja toxicidad y efectos colaterales como si los tiene el sildenafil, por lo que la fórmula (I') de la presente invención no se deduce o deriva de manera evidente de lo definido en D1, D2 y/o D3, y si evidencia tener altura o nivel inventivo.



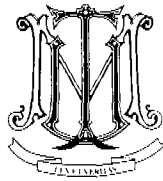
172  
7  
175

- 2.7 Por lo tanto, las reivindicaciones 1, 2, 5 y 6 son novedosas y tienen altura inventiva por encima de las anterioridades D1, D2 y D3.
- 2.8 Igualmente, el compuesto de la fórmula (I') es preparado a partir del método de la reivindicación 3, es novedoso y tiene altura inventiva, pues obtiene como resultado un compuesto diferente a la materia anteriormente expuesta.
- 2.9 Así mismo, el compuesto de la fórmula (VI) reivindicado en la cláusula 4 de la presente invención es un inmediato intermediario de la síntesis del compuesto de la fórmula (I') y este tiene dos grupos metil adicionados separadamente al átomo de carbón en las posiciones 3- y 5- del anillo de piperazin de dicha estructura, el cual no se evidencia y no se deriva de los documentos anteriores D1, D2 y D3, por lo que se demuestra que dicha estructura es novedosa y contempla altura o nivel inventivo.
- 2.10 En conclusión, los compuestos de D1, D2 y D3 divulgados no definen exactamente los mismos compuestos específicos de la presente invención. De esta manera, los compuestos y el proceso reivindicados en la presente invención comprende novedad y altura inventiva en comparación con los documentos D1, D2 y D3.
- 2.11 Por todo lo anterior, me permito en conclusión solicitar respetuosamente que se revise de nuevo la presente invención, se verifiquen las diferencias aquí expuestas y en consecuencia, se conceda el registro de la presente invención en los términos y el tenor de las cláusulas del nuevo capítulo reivindicatorio presentado.

### 3. FUNDAMENTO DE DERECHO

El presente escrito se fundamenta en las siguientes normas:

- 3.1 Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 3.2 Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.



173  
8  
126

3.3 En las demás normas concordantes.

#### 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.



(12)

**EUROPEAN PATENT APPLICATION**

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

(51) Int Cl.<sup>6</sup>: **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**

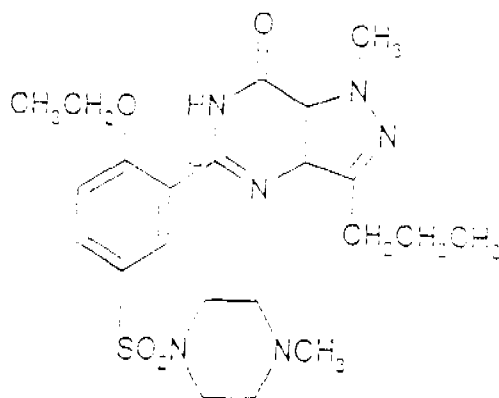
(72) Inventors:

- **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):

175  
178

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 C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> bicyclic amidine.

5 Preferably the base is selected from the group consisting of an alkali or alkaline earth metal salt of a C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkanol, a C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkanol and a (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkanol; an alkali metal salt of ammonia, a N-(secondary or tertiary C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkyl)-N-(primary, secondary or tertiary C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkyl)amine, a C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkylamine, a N-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl)-N-(primary, secondary or tertiary C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkyl)amine, a di(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl)amine and 1-methylpiperazine; and 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.

10 A suitable solvent may be selected from the group consisting of a C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkanol, a C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkanol, a (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkanol, a C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> alkanone, a C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> cycloalkanone, a C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> alkyl ether, 1,2-dimethoxyethane, 1,2-diethoxyethane, diglyme, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, benzene, toluene, xylene, chlorobenzene, dichlorobenzene, acetonitrile, dimethyl sulphoxide, sulfolane, dimethylformamide, dimethylacetamide, N-methylpyrrolidin-2-one, pyrrolidin-2-one, pyridine and water, and mixtures thereof.

15 Preferably the solvent is selected from the group consisting of ethanol, 2-propanol, a secondary or tertiary C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> alkanol, a C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkanol, a tertiary C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkanol, a secondary or tertiary (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl)C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkanol, a C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> alkanone, 1,2-dimethoxyethane, 1,2-diethoxyethane, diglyme, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, toluene, xylene, chlorobenzene, 1,2-dichlorobenzene, acetonitrile, dimethyl sulphoxide, sulfolane, dimethylformamide, N-methylpyrrolidin-2-one, pyridine and water, and mixtures thereof.

20 Further preferred features are that the quantity of base employed is from 1.0 to 5.0 molecular equivalents and that the reaction is carried out at from 50 to 170°C for from 3 to 170 hours.

25 In a more preferred process the base is selected from the group consisting of the lithium, sodium and potassium salts of a C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkanol, a C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> 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 C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> alcohol, a tertiary C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> 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.

30 Even more preferred is a process wherein the base is selected from the group consisting of the C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkoxide and hydride salts of lithium, sodium and potassium, sodamide, sodium cyclohexylamine 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.

A particularly preferred process is that 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.

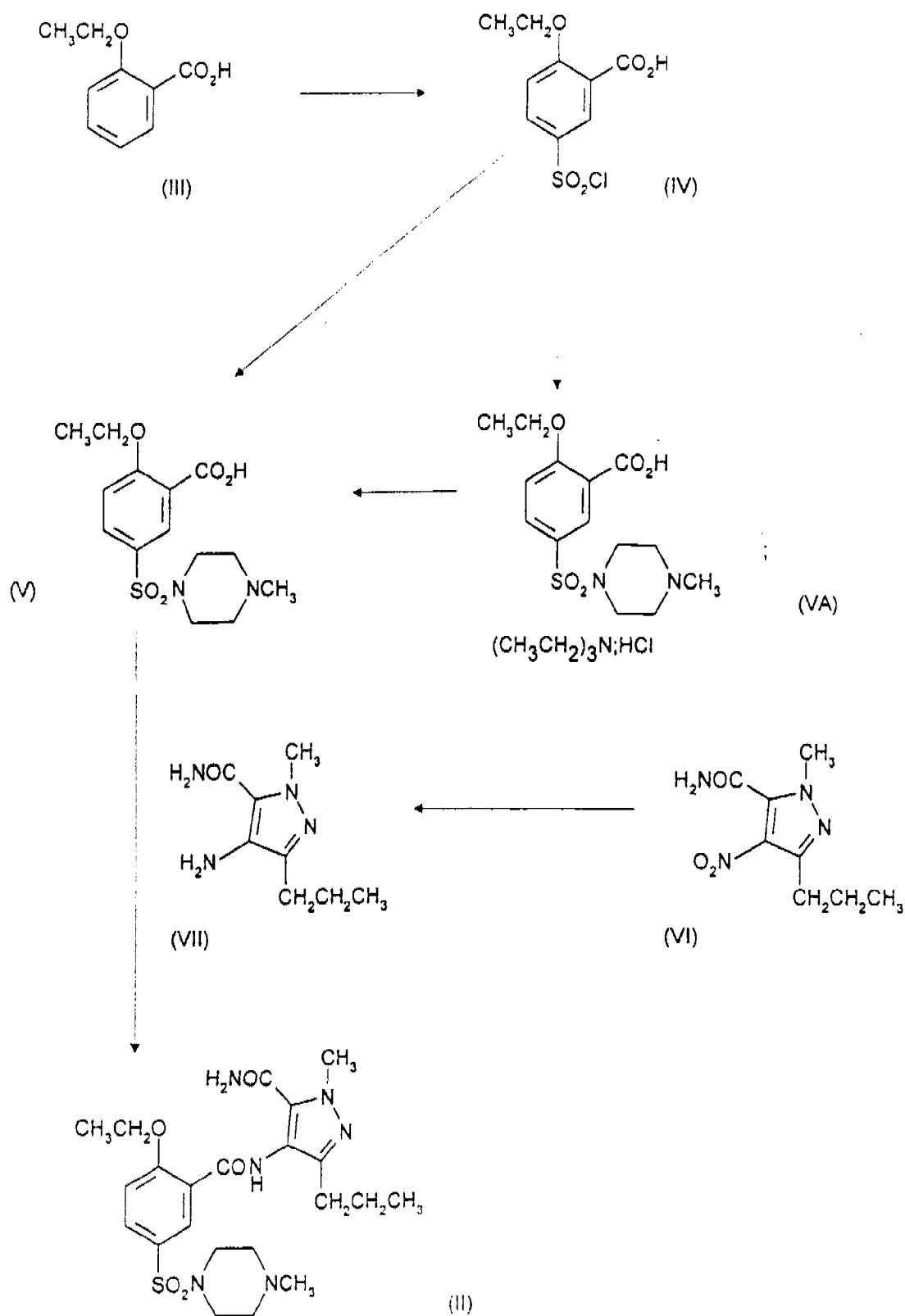
35 In the above definitions, unless otherwise stated, an alkyl chain or cycloalkyl ring may be branched or unbranched.

The compound of formula (I) may be isolated and purified by conventional techniques. For example, when (I) is produced in the form of a salt, by neutralisation of the optionally prediluted reaction mixture, followed by collection of the product by filtration/extraction and optional crystallisation thereof.

40 Alternatively, the compound of formula (I) may be conveniently isolated and/or purified by standard chromatographic procedures.

The compound of formula (II) required for the preparation of the compound of formula (I) may be obtained by the route depicted in the following reaction scheme using conventional procedures.

## SCHEME



Thus the compound of formula (IV) may be prepared by chlorosulphonylation of 2-ethoxybenzoic acid, i.e. the

177  
180

compound of formula (III). Typically, (III) is added to an ice-cooled mixture of about 1 mol. equiv. of thionyl chloride and about 4 mol. equivs. of chlorosulphonic acid, whilst maintaining the reaction temperature below 25°C; the reaction is then allowed to continue at room temperature until complete.

Conversion of (IV) to the compound of formula (V) is achieved by N-sulphonylation of 1-methylpiperazine and may be conducted in a one-step or two-step procedure. In a one-step procedure, about 2.3 mol. equivs. of 1-methylpiperazine are added to an aqueous suspension of (IV) at about 10°C, whilst maintaining the reaction temperature below 20°C; the temperature of the resulting reaction mixture is then held at about 10°C. Alternatively, the quantity of 1-methylpiperazine can be reduced to about 1.1 mol. equiv. by employing about 1 mol. equiv. of sodium hydroxide as auxiliary base. In a two-step procedure, a solution of (IV) in a suitable solvent, e.g. acetone, is added to a mixture of about a 10% excess of 1-methylpiperazine and about a 10% excess of a suitable acid acceptor, e.g. a tertiary base such as triethylamine, whilst maintaining the reaction temperature below 20°C. When triethylamine is employed as auxiliary base, an intermediate hydrochloride-triethylamine double salt of (V), identified as the compound of formula (VA), is isolated. This salt may be transformed to (V) by treatment with water.

A convenient alternative route to (V) is to employ a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl 2-ethoxybenzoate (obtained by conventional esterification of (III)) as the chlorosulphonylation substrate, followed by treatment of the resulting sulphonyl chloride with 1-methylpiperazine as described above, then subsequent standard hydrolysis of the ester group. Other synthetic options for obtaining (V) from salicylic acid and its derivatives will be apparent to the person skilled in the art.

Coupling of (V) with the compound of formula (VII) may be achieved by any of the plethora of amide bond-forming reactions well known to those skilled in the art. For example, the carboxylic acid function of (V) is first of all activated using about a 5% excess of a reagent such as N,N'-carbonyldiimidazole in a suitable solvent, e.g. ethyl acetate, at from about room temperature to about 80°C, followed by reaction of the intermediate imidazolide with (VII) at from about 20 to about 60°C.

The aminopyrazole (VII) is obtainable by conventional reduction of the corresponding nitropyrazole (VI), e.g. using palladium-catalysed hydrogenation in a suitable solvent such as ethyl acetate. The resulting solution of (VII) may be used directly, after filtration, in the coupling reaction with (V).

The cyclisation reaction of (II) to provide the compound of formula (I) has been achieved in yields of up to 95%. Thus the over-all yield of (I) based on the benzoic acid derivative (III) as starting material, depending on whether the one-step or two-step sulphonylation procedure is used, can be as high as 51.7% or 47.8% respectively. This compares very favourably with the process disclosed in EP-A-0463756 in which the over-all yield of (I) from 2-ethoxybenzoyl chloride (and thus from (III) also, assuming that the acid chloride derivative can be generated quantitatively therefrom) is 27.6%. In an alternative comparison, the over-all yield of (I) based on the nitropyrazole (VI) can be as high as 85.2% in the presently disclosed process whilst, in the process disclosed in EP-A-0463756, the over-all yield of (I) from (VI) is 23.1%.

Clearly then, the alternative process to (I) disclosed hereinbefore can be considerably more efficient and advantageous than that previously disclosed, and the intermediates of formulae (II), (V) and (VA) also form part of the invention.

Alternatively, the cyclisation of a compound of formula (II) to a compound of formula (I) may be conducted under neutral or acidic conditions.

Under neutral conditions, the compound of formula (II) is heated, optionally in the presence of a solvent and/or optionally in the presence of a dehydrating agent and/or mechanical water-removal system, e.g. a Dean-Stark apparatus.

A suitable solvent may be selected from the group consisting of 1,2-dichlorobenzene, dimethyl sulphoxide, sulfolane, N-methylpyrrolidin-2-one and pyrrolidin-2-one, and mixtures thereof.

Preferably the solvent is 1,2-dichlorobenzene, sulfolane or N-methylpyrrolidin-2-one.

A suitable dehydrating agent may be selected from the group consisting of anhydrous potassium carbonate, anhydrous sodium carbonate, anhydrous magnesium sulphate, anhydrous sodium sulphate, phosphorus pentoxide and molecular sieves.

Preferably the dehydrating agent is molecular sieves.

Preferably also, the reaction is carried out at from 180 to 220°C for from 0.5 to 72 hours.

Under acidic conditions, the cyclisation is carried out by reaction of a compound of formula (II) with a protic acid or Lewis acid, optionally in the presence of a solvent.

A suitable protic acid may be selected from the group consisting of an inorganic acid, an organo-sulphonic acid, an organo-phosphonic acid and an organo-carboxylic acid.

Preferably the protic acid is concentrated sulphuric acid, phosphoric acid or p-toluenesulphonic acid.

A suitable Lewis acid may be 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

178  
181

and mercuric iodide.

Preferably the Lewis acid is boron trifluoride, aluminium chloride, silicon tetrachloride, stannic chloride, titanium tetrachloride, ferric chloride or zinc chloride.

A suitable solvent may be selected from the group consisting of a C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> alkane, a C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkane, a C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkanolic acid, a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkanol, a C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> alkanone, a C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> alkyl ether, 1,2-dimethoxyethane, 1,2-diethoxyethane, 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.

Preferably the solvent is glacial acetic acid, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan or chlorobenzene.

Preferably also, the reaction is carried out at from 65 to 210°C for from 6 to 300 hours.

The syntheses of the compound of formula (I) and the intermediates thereto are described in the following Examples and Preparations. In cases where the compound of formula (I) was not isolated and (if necessary) purified, the yields thereof were determined, and reaction mixtures analysed, by quantitative thin layer chromatography (TLC), using Merck silica gel 60 plates and toluene:methylated spirit:0.880 aqueous ammonia mixtures as solvent systems, and/or high performance liquid chromatography (HPLC), using Gilson equipment with a 15 cm reverse phase C18 column and triethylamine:phosphoric acid buffer in aqueous acetonitrile:methanol mixtures as mobile phases.

<sup>1</sup>H Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded using a Varian Unity 300 spectrometer and were in all cases consistent with the proposed structures. Characteristic chemical shifts (δ) are given in parts-per-million downfield from tetramethylsilane using conventional abbreviations for designation of significant peaks: e.g. s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; h, hexet; m, multiplet; br, broad.

Room temperature means 20-25°C.

#### TITLE COMPOUND

5-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulphonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one

#### EXAMPLE 1

Potassium t-butoxide (3.37 g, 0.030 mol) was added to a stirred suspension of the title compound of Preparation 4 (12.32 g, 0.025 mol) in t-butanol (61 ml) and the resulting mixture heated under reflux for 8 hours, then allowed to cool to room temperature. Water (62.5 ml) was added and then the resulting solution filtered into a speck-free flask and treated dropwise with a speck-free solution of concentrated hydrochloric acid (2.3 ml) in water (62.5 ml). The precipitated product was granulated at pH = 7 and 10°C for 1 hour, collected by filtration, washed with water and dried under vacuum to give the title compound (10.70 g, 90.2%) m.p. 189-190°C. Found: C, 55.55; H, 6.34; N, 17.69. C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S requires C, 55.68; H, 6.37; N, 17.71%. 6 (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>): 0.94(3H,t), 1.32(3H,t), 1.73(2H,h), 2.15(3H,s), 2.35(4H,br s), 2.76(2H,t), 2.88(4H,br s), 4.14(3H,s), 4.18(2H,q), 7.36(1H,d), 7.80(2H,m), 12.16(1H,br s).

Analysis of the product by HPLC and quantitative TLC indicated that clinical quality material had been obtained directly from the reaction.

The yield of clinical quality material can be increased to 95% by conducting the cyclisation under more concentrated conditions.

#### EXAMPLES 2-5

Clinical quality material was obtained by variation of the solvent, using procedures similar to that described in Example 1, as summarised in Table 1. As for Example 1, the reactions were carried out at reflux temperature, except in the cases of Examples 2 and 5 where a temperature of 100°C was employed.

TABLE 1

| EXAMPLE | SOLVENT              | REACTION TIME (HOURS) | % YIELD |
|---------|----------------------|-----------------------|---------|
| 2       | t-amyl alcohol       | 5                     | 78      |
| 3       | ethanol              | 9.5                   | 83      |
| 4       | tetrahydrofuran      | 32                    | 81      |
| 5       | 1-methylcyclohexanol | 4                     | 65      |

182

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            2273  
                                 Folios            13

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

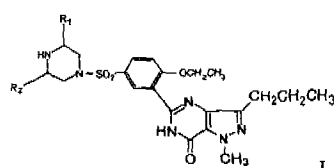
- 1.1. Descripción:                      Folios:    4 a 19                      como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones:                Folios:    20 a 26                      como se radicó inicialmente  
                                                 Folios: 140 a 145                      modificadas
- 1.3. Prioridad:                      CN 01129691.7 del 29 de Junio de 2001  
                                                 CN 02100198.7 del 18 de Enero de 2002
- 1.4    Respuesta del solicitante primer 45: Folios: 111 a 153  
                 Respuesta del solicitante segundo 45: Folios: 166 a 173

2. Objeto de la invención

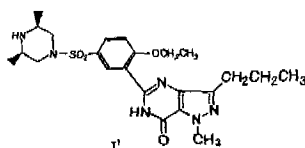
- Titulo: "NUEVOS COMPUESTOS INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA PARA EL TRATAMIENTO DE LA IMPOTENCIA" Modificado en Folio 66.

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

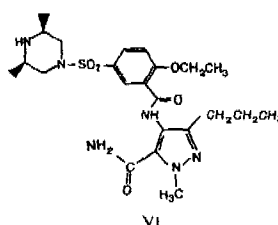
- Reivindicaciones de la 1 a la 2: Un Compuesto de fórmula (I):



- 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 presentar un nuevo inhibidor selectivo de fosfodiesterasa, compuesto útil en el tratamiento de la impotencia.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un compuesto de fórmula (I), un método de preparación 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 no pasa un nuevo capítulo reivindicatorio, y esta oficina vuelve a realizar el estudio de patentabilidad con el capítulo reivindicatorio modificado por el solicitante, y el cual se encuentra en los folios: 140 a 145.

### 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 capítulo descriptivo no hay evidencia que permita concluir que el compuesto, su método de preparación y sus composiciones farmacéuticas solucionen 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)

- En la Reivindicación 5, la composición farmacéutica no esta sustentada en el capítulo reivindicatorio, y cuando se define sus componentes, el uso no debe incluirse en la misma.

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; aclarando, que esta búsqueda se realizó únicamente para aquellas partes que parecen ser claras y/o concisas:

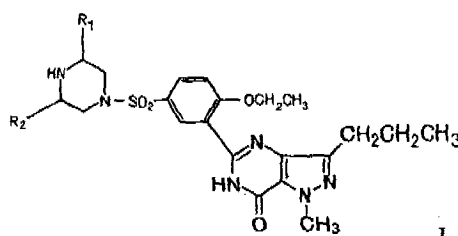
| Nº | Documento   | Título                                               | Fecha de publicación |
|----|-------------|------------------------------------------------------|----------------------|
| D1 | WO 94/28902 | PYRAZOLOPYRIMIDINONES FOR THE TREATMENT OF IMPOTENCE | Diciembre 22 de 1994 |
| D2 | EP 0812845  | PROCESS FOR PREPARING SILDENAFIL                     | Diciembre 17 de 1997 |

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

##### 6.1 Novedad (artículo 16 D486)

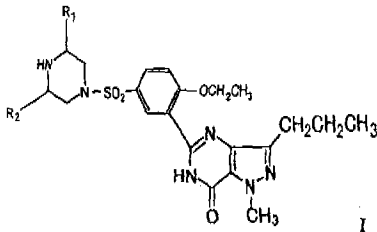
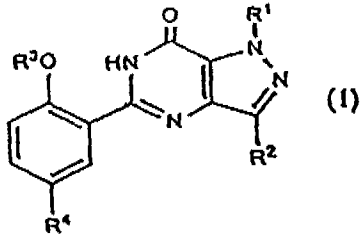
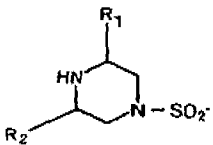
La Novedad se evaluó por comparación entre lo solicitado y lo encontrado en el estado de la técnica.

- Reivindicación 1: Un Compuesto de fórmula (I):



- Reivindicación 5: 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:

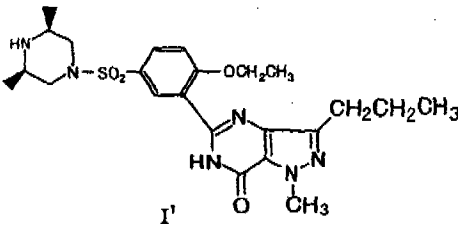
| CARACTERISTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 03-112574                                                                                                                                                                                                                           | D1 = WO 94/28902                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un compuesto de fórmula (I):<br><br>I                                                                                                                                                                        | Un compuesto de fórmula (I):<br><br>(I)                                                                                                                                                                    |
| Donde:<br>R1= Alquilo C1-6<br>R2= Alquilo C1-6<br>R3= C2H5                                                                                                                                                                                                                                    | Donde:<br>R1= Alquilo C1-3 (CH3)<br>R2= Alquilo C1-6 (C3H7)<br>R3= Alquilo C1-6 (C2H5)<br>R4= SO2NR9R10, siendo<br><br>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 |
| <br>Una composición farmacéutica de un compuesto de fórmula (I), que comprende: <ul style="list-style-type: none"><li>• Compuesto de formula (I)</li><li>• Un portador farmacéuticamente aceptable</li></ul> | Folios 84, 87 y 88<br>Una composición farmacéutica de un compuesto de fórmula (I), que comprende: <ul style="list-style-type: none"><li>• Compuesto de formula (I)</li><li>• Vehículo farmacéuticamente aceptable</li></ul><br>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. 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)

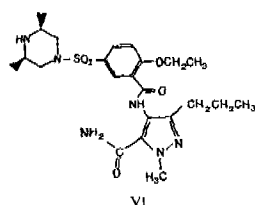
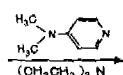
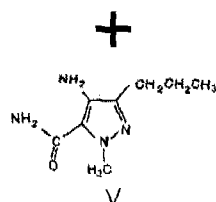
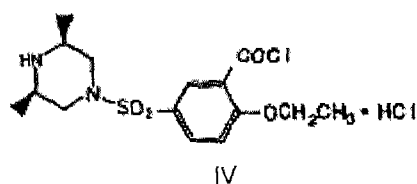
El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y lo encontrado en el estado de la técnica.

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

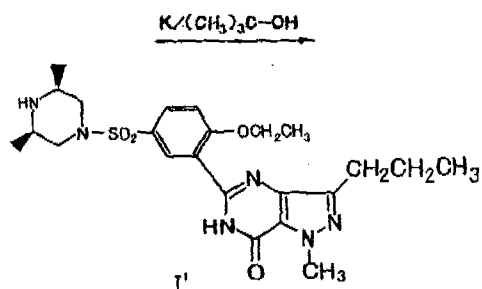
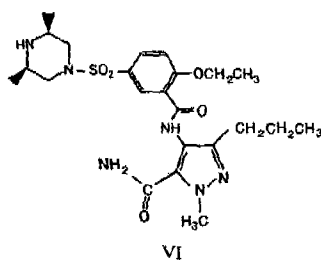


| CARACTERISTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 03-112574                                                                                | D2=EP 0812845                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un método para la preparación de un compuesto de fórmula (I'):                                                                                     | Proceso para la preparación de una compuesto de fórmula (I):                                                                             |
| <div><chem>CN1C[C@H](C2=CC(=CC=C2C(=O)N1C)C(=O)N2C)S(=O)(=O)c3ccc(OCC)cc3</chem><br/>I'</div>                                                      | <div><chem>CCOC1=CC=C(C=C1C(=O)N2C=NC(C=CC)N2C)S(=O)(=O)N3CCN(C)CC3</chem><br/>(I)</div>                                                 |
| (a) Reacción:                                                                                                                                      | (a) Reacción:                                                                                                                            |
| <div><chem>CCOC1=CC=C(C=C1C(=O)O) + ClSO3H &gt;&gt; CCOC1=CC=C(C=C1C(=O)O)S(=O)(=O)Cl</chem><br/>II</div>                                          | <div><chem>CCOC1=CC=C(C=C1C(=O)O) + SO2Cl2 &gt;&gt; CCOC1=CC=C(C=C1C(=O)O)S(=O)(=O)Cl</chem><br/>(III)</div>                             |
| (b) Reacción:                                                                                                                                      | Se realiza una Clorosulfonación, para obtener:                                                                                           |
| <div><chem>CCOC1=CC=C(C=C1C(=O)O)S(=O)(=O)Cl + C1CCN(C1)CC2(C)CC2 &gt;&gt; CCOC1=CC=C(C=C1C(=O)O)S(=O)(=O)N2CCN(C2)CC3(C)CC3</chem><br/>III</div>  | <div><chem>CCOC1=CC=C(C=C1C(=O)O)S(=O)(=O)Cl</chem><br/>(IV)</div>                                                                       |
| (c) Acilar:                                                                                                                                        | (b) Reacción:                                                                                                                            |
| <div><chem>CCOC1=CC=C(C=C1C(=O)O)S(=O)(=O)N2CCN(C2)CC3(C)CC3 + SOCl2 &gt;&gt; CCOC1=CC=C(C=C1C(=O)Cl)S(=O)(=O)N2CCN(C2)CC3.CCl</chem><br/>IV</div> | <div><chem>CCOC1=CC=C(C=C1C(=O)O)S(=O)(=O)Cl + SO2Cl2 &gt;&gt; CCOC1=CC=C(C=C1C(=O)O)S(=O)(=O)N2CCN(C2)CC3</chem><br/>(V)</div>          |
|                                                                                                                                                    | Sulfonación de la 1-metilpiperazina, para obtener:                                                                                       |
|                                                                                                                                                    | O se puede obtener el compuesto (V), haciendo reaccionar:                                                                                |
|                                                                                                                                                    | <div><chem>CCOC1=CC=C(C=C1C(=O)O)S(=O)(=O)Cl + (CH3CH2)3N.HCl &gt;&gt; CCOC1=CC=C(C=C1C(=O)O)S(=O)(=O)N2CCN(C2)CC3</chem><br/>(VA)</div> |
|                                                                                                                                                    | Para obtener:                                                                                                                            |
|                                                                                                                                                    | <div><chem>CCOC1=CC=C(C=C1C(=O)O)S(=O)(=O)N2CCN(C2)CC3</chem><br/>(V)</div>                                                              |

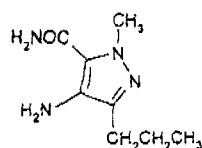
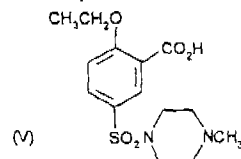
(d) Reacción, en presencia de 4- dimetilaminopiridina y trietilamina:



(e) Ciclizar:

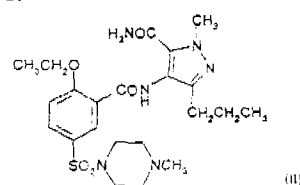


(c) Reacción de acoplamiento, el cual se puede realizar por cualquiera de la variedad de reacciones formadoras de un enlace amida, bien conocidas por los expertos en la materia, se da este acoplamiento entre:

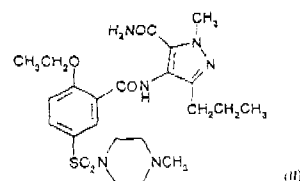


Aminopirazol

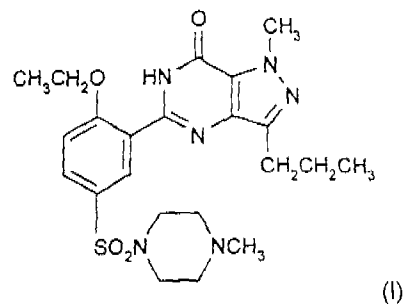
Para obtener:



(d) La reacción de ciclización del compuesto (II), se puede realizar en condiciones neutras o ácidas:



La base seleccionada es el t-butoxido potásico, y así obtener el compuesto de fórmula (I):



Págs. 4, 5, 6 y 7 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'); el documento del estado de la técnica más cercano es D2, ya que divulga un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), los cuales son útiles en el tratamiento de la impotencia masculina.

La única diferencia con D2 de la presente solicitud, es que la solicitud en estudio presenta dos sustituciones (grupos metilo) en el anillo de Piperazina, mientras que en D2 la sustitución (grupo metilo) se encuentra en el átomo de nitrógeno. Pero esto NO parece conceder un efecto técnico inesperado ya que en la

impotencia masculina; así que para el experto en la materia basándose en el documento D2 y sabiendo que en la síntesis del compuesto (II) del documento D2 se utiliza en la misma 1-metilpiperazina y motivado por tales sugerencias y conociendo los fundamentos de la síntesis orgánica, sabe que por ejemplo para obtener el compuesto VI de la solicitud usaría la 2,6-dimetilpiperazina y así por la misma ruta obtendría el compuesto; de manera que un experto en la materia lo lograría fácil y obviamente sin necesidad de emplear Habilidad Inventiva.

Puesto que el Problema Técnico Objetivo fundamental de la Invención es presentar un nuevo inhibidor selectivo de fosfodiesterasa, compuesto útil en el tratamiento de la impotencia; la solicitud presenta una alternativa a los compuestos del estado de la técnica en (D2), por falta de datos que evidencien el nivel inventivo.

Por lo todo lo anterior, el compuesto VI de la solicitud, carece de Nivel Inventivo.

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 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.



DORIS ELENA POLO CORDOBA  
Jefe de División de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha  
27 FEB. 2009

|                           |                                         |
|---------------------------|-----------------------------------------|
| CONCEPTO TÉCNICO No. 3554 | EXAMINADOR TÉCNICO<br>Código No. 202080 |
|---------------------------|-----------------------------------------|

