

Env. Post.
23-12-09
Qu. Lst. FEV

1
771
737

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-047841- -00006-0000

Fecha: 2009-10-27 09:53:34 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 15

Re: Expediente No. 06-047.841

Solicitud de patente de invención titulada: "5,7-DIAMINOPIRAZOLO[4,3-D]PIRIMIDINAS CON ACTIVIDAD INHIBIDORA DE PDE-5 (folio 1)"

Solicitante: PFIZER INC.

Nuestra Ref.: P2006/000069

NO ESTÁ INTER

RESPUESTA AL OFICIO No. 8763, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 230
DE FECHA 31 DE JULIO DE 2009
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, como consta en la sustitución de poder adjunta, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado al momento de radicar la solicitud, que comprende 44 reivindicaciones y del cual se han eliminado las referencias a usos, métodos de tratamiento y combinaciones.

- Las Reivindicaciones 2, 3, 7, 13, 17, 18, 20, 21, 24, 25, 28-36, 41, 47, 50, 56-68, 79-84 han sido eliminadas.
- Las antiguas Reivindicaciones 73-78 son las nuevas Reivindicaciones 34-39. La Reivindicación 1 ha sido limitada drásticamente, de tal forma que ahora refleja la materia ilustrada en los ejemplos.

772
2
738

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 1-55, 57-59 y 73-78 son demasiado amplias y comprenden un gran número de compuestos que pueden no estar enteramente soportados por el Capítulo Descriptivo. Particularmente, el Examinador objeta la amplitud de términos como cicloalquilo, arilo, heteroarilo, que pueden estar opcionalmente condensados con otra variedad de compuestos cíclicos.

b- En respuesta a lo anterior, me permito señalar que la Reivindicación 1 modificada ha sido drásticamente limitada, de tal manera que ahora comprende exclusivamente aquellos sustituyentes empleados en los Ejemplos 1 a 185. Adicionalmente, las Reivindicaciones dependientes han sido modificadas de acuerdo con los cambios efectuados en la Reivindicación 1.

3. a- El Examinador considera que el Capítulo Descriptivo no proporciona soporte adecuado para los solvatos de los compuestos de Formula I.

b- En respuesta me permito señalar que un solvato al igual que una sal no constituye un nuevo derivado de los compuestos de Formula I. Es una asociación laxa de moléculas de solvente con un compuesto de Formula I que solo existe en forma sólida. Al desarrollar nuevos compuestos con una actividad farmacológica valiosa, es legítimo obtener protección para dichos compuestos independientemente de la forma en la que pueden estar presentados, de lo contrario terceras partes pueden trabajar alrededor de las reivindicaciones tomando ventaja de la invención divulgada, es decir, los solvatos no incluidos en las reivindicaciones.

[Aún cuando no es posible predecir qué solvatos pueden presentarse para un compuesto determinado, una persona medianamente versada en la materia sabe que éstos pueden llegar a presentarse, tanto a partir de su conocimiento como de la invención divulgada, y cuenta además con los métodos rutinarios para identificarlos y caracterizarlos.] Adicionalmente, la persona versada en la materia sabe que cualquier solvatación desaparece cuando el compuesto se disuelve en el tracto gastrointestinal y no causa ningún efecto sobre la actividad biológica del compuesto, por ejemplo sobre la enzima PDE5.

Así las cosas, la inclusión de formas moleculares de los compuestos de invención tales como "solvatos" constituye una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de patentes.

773
3
23

Adicionalmente, dicho término es fácilmente entendible por cualquier persona medianamente versada en la materia y no impide determinar con exactitud los límites y alcance de la invención. Adicionalmente, me permito anotar que recientemente la SIC ha otorgado privilegios de patente para solicitudes que contienen el término "solvatos".

4. a- El Examinador establece que las Reivindicaciones 57-65, 67 y 68 no son patentables porque reclaman usos y métodos de tratamiento.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que las Reivindicaciones 57-65, 67 y 68, han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

5. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 79-84 deberían depender de la Reivindicación 56, que reclama composiciones.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que las reivindicaciones en mención han sido eliminadas, y la nueva Reivindicación 40, es ahora la única reivindicación dirigida a composiciones que comprenden cualquiera de los compuestos reclamados en las Reivindicaciones precedentes.

6. a- El Examinador establece que la Reivindicación 66 que reclama combinaciones de los compuestos de Formula I, no se encuentra soportada en el Capítulo Descriptivo.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que la Reivindicación 66 ha sido eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

7. a- El Examinador argumenta que las patentes CO05-110249 (D1) y WO02/13798 (D2), afectan la novedad y el nivel inventivo de la presente invención.

b- i) En primer lugar debo señalar que D1 es arte previo relevante únicamente para aquella materia divulgada en la prioridad de fecha 29 de abril de 2003 -GB0309780.5-. En ese sentido los compuestos de Fórmula XVIII A divulgados en D1, han sido retirados del Capítulo Reivindicatorio Modificado (Reivindicaciones 49 y 51) y además se ha incluido una condición que excluye de reclamación cualquier compuesto de este tipo (por ejemplo, las preparaciones 105 y 104).

ii) Ahora, específicamente en relación con la novedad de la presente invención, debo subrayar que los compuestos de la presente invención se diferencian de los

297
440

compuestos divulgados en D1 específicamente a nivel del sustituyente R^5 . En los compuestos de la presente invención, R^5 debe terminar con un grupo seleccionado entre un ácido, un éster, una amida o un isómero de ácido R^{16} . Ninguno de estos grupos se encuentra divulgado en las definiciones de R^5 en D1. ✓

Particularmente, R^5 en el documento de prioridad de D1 -GB0309780.5- es alquilo C_{1-6} , haloalquil C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} o cicloalquilo C_3-C_7 , cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre hidroxil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, cicloalquilo C_{3-7} y cicloalcoxi C_{3-7} , o hidrógeno.

Por el contrario, en la presente invención R^5 se selecciona entre $-Y-CO_2R^{15}$ y $-Y-R^{16}$; Y es un enlace covalente, $-CH_2-O-CH_2-$, alquilenilo C_{1-6} o cicloalquilenil C_{3-7} ; R^{15} es H o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados $N(\text{alquilo } C_{1-C_6})_2$; y R^{16} es un isómero de ácido carboxílico seleccionado entre tetrazol-5-il, 2,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il y $-CONHR^{18}$.

En conclusión, es claro para cualquier persona medianamente versada en la materia que D1 no anticipa la materia reclamada en la presente solicitud.

En relación con D2, considero superada toda objeción relacionada con este documento en tanto que la Reivindicación 66 que reclamaba combinaciones de los compuestos de la invención con agentes activos adicionales, fue retirada del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

8. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo 2549 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos tales requisitos, en tanto no se logró desvirtuar ninguno de ellos y se proceda con la concesión de la patente.

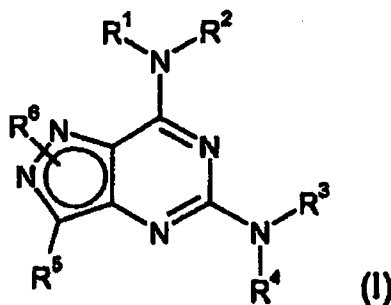
Atentamente,

CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295
Anexos: Capítulo Reivindicatorio Modificado

775
S 741

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Examen de Fondo)

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

R^1 es un grupo cíclico seleccionado entre R^A , R^B , R^C y R^D , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7 ;

R^2 es hidrógeno;

R^3 y R^4 son cada uno de ellos independientemente alquilo C_1-C_8 , o cicloalquilo C_3-C_{10} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^8 , o hidrógeno;

o $-NR^3R^4$ forma R^E , que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{10} ;

R^5 se selecciona entre $-Y-CO_2R^{15}$ e $-Y-R^{16}$;

R^6 que puede estar unido a N^1 , es alquilo C_1-C_6 , opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , o el grupo cíclico R^L ;

R^7 es halo, alquilo C_1-C_6 , u OR^{12} ;

R^8 es OR^{12} o cicloalquilo C_3-C_6 ;

R^{10} es OR^{12} o alquilo C_1-C_6 ;

R^{12} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 ;

R^{14} es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 ;

R^{15} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con N(alquilo C_1-C_6)₂;

R^{16} es un isómero de ácido carboxílico seleccionado entre tetrazol-5-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, y $-CONHR^{18}$;

R^{18} es $-SO_2$ -(alquilo $C_1 - C_6$);

R^A es un grupo cicloalquilo C_3-C_8 monocíclico;

R^B es un grupo fenilo;

R^C y R^L son cada uno independientemente un monociclo o , cuando hay un número apropiado de átomos en el anillo un sistema de anillos policíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene entre 3 y 10 átomos, de los que al menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^D es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

R^F es un monociclo, o cuando existe un número apropiado de átomos, un sistema de anillo saturado policíclico conteniendo entre 3 y 10 átomos en el anillo, de los que al menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

Y es un enlace covalente

un tautómero del mismo o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en el que R^A es un grupo cicloalquilo C_5-C_7 monocíclico.

3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2 en el que R^A es ciclopentilo o ciclohexilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en el que R^1 es R^B , que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7 .

5. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en el que R^1 es R^C , que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7 .

6. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 5 en el que R^C es un sistema de anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado conteniendo entre 3 y 8 átomos en el anillo, de los cuales al menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

777
X 103

7. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 6 en el que R^C es un sistema de anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado conteniendo entre 5 y 7 átomos en el anillo, de los cuales al menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

8. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 7 en el que R^C es un sistema de anillo monocíclico saturado conteniendo entre 5 y 7 átomos en el anillo, de los cuales al menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

9. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en el que R^1 es R^D , que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7 .

10. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 9 en el que R^D es un anillo heteroaromático de 5 miembros conteniendo un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente hasta dos átomos de nitrógeno adicionales en el anillo, o un anillo heteroaromático de 6 miembros incluyendo 1,2 ó 3 átomos de nitrógeno.

11. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 10 en el que R^D es furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo o pirazinilo.

12. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 11 en el que R^D es pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo o pirazinilo.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12 en el que R^7 es flúor, metil, etil, hidroxil, metoxi o propoxi.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13 en el que R^3 es hidrógeno o alquilo $C_1 - C_6$, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^8 .

15. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 14 en el que R^3 es hidrógeno,

728
8 904

alquilo C₁ - C₄, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁸.

16. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 15 en el que R³ es alquilo C₁ - C₄, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁸ y en el que R⁸ es OR¹².

17. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 16 en el que R⁸ es hidroxí ó metoxi.

18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17 en el que R⁴ es hidrógeno, metilo ó etilo.

19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 18 en el que -NR³R⁴ forma R^F, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R¹⁰ y en la que R^F es un sistema de anillo saturado monocíclico o, cuando hay un número apropiado de átomos en el anillo un policíclico de entre 3 y 10 átomos, conteniendo al menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente otro átomo seleccionado entre oxígeno y azufre.

20. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 19 en el que R^F es un sistema de anillo saturado monocíclico o, cuando hay un número apropiado de átomos en el anillo, un anillo policíclico conteniendo entre 3 y 10 átomos en el anillo contiene uno o dos átomos de nitrógeno y opcionalmente otro átomo seleccionado entre oxígeno y azufre.

21. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 20 en el que R^F se selecciona entre azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolínilo, 3-azabíciclo[3.1.0]hex-3-ilo, homopiperazinilo, 2,5-diazabíciclo[4.3.0]non-2-ilo, 3,8-diazabíciclo[3.2.1]oct-3-ilo, 3,8-diazabíciclo[3.2.1]oct-8-ilo, 2,5-diazabíciclo[2.2.1]hept-2-ilo, 1,4-diazabíciclo[4.3.0]non-4-ilo, y 1,4- diazabíciclo[3.2.2]non-4-ilo.

22. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 21 en el que R¹⁰ es metilo, etilo, isopropilo, hidroxí ó metoxi.

23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 22 en el

779
4745

que R^5 es $-Y-CO_2R^{15}$.

24. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 23 en el que R^{15} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 .

25. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 22 en el que R^5 es $-Y-R^{16}$.

26. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 25 en el que R^{16} es $-CONHR^{18}$, tetrazol-5-ilo o 2,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo.

27. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 26 en el que R^6 es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 o el grupo cíclico R^L ;

R^L es un sistema de anillo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado conteniendo entre 5 y 6 átomos en el anillo, de los cuales al menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

28. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 27 en el que R^6 es alquilo C_1-C_4 , opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_4 , o un grupo cíclico R^L ;

R^L es un sistema de anillo monocíclico saturado conteniendo bien 5 ó 6 átomos en el anillo, de los cuales al menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y

29. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 28 en el que R^6 es alquilo C_1-C_4 , opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_4 , tetrahidrofurano o tetrahidropirano.

30. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 29 en el que R^6 es metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoxietilo, etoxipropilo, propoxietilo, tetrahidrofuranimetilo o tetrahidropiranimetilo.

31. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en el que

R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , que está opcionalmente sustituido con uno o más

10/10

grupos R^8 ;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

o $-NR^3R^4$ forma R^F , que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{10} ;

R^6 es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con alcoxi $C_1 - C_4$, haloalcoxi o un grupo cíclico R^L ;

R^A es un grupo cicloalquilo $C_3 - C_8$ monocíclico;

R^B es fenilo;

R^C es un sistema de anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado conteniendo entre 3 y 8 átomos en el anillo, de los cuales al menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^D es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^F es un sistema de anillo saturado monocíclico, o cuando hay un número apropiado de átomos en el anillo, policíclico conteniendo entre 3 y 10 átomos en el anillo, de los que al menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^L es un sistema de anillo saturado monocíclico conteniendo bien 5 ó 6 átomos en el anillo, de los cuales al menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

32. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 31 en el que R^1 es un grupo cíclico seleccionado entre R^A , R^B , R^C y R^D , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7 ;

R^7 es halo, alquilo $C_1 - C_6$, o OR^{12} ;

R^8 es OR^{12} ;

R^A es un grupo cicloalquilo $C_5 - C_7$ monocíclico;

R^B es fenilo;

R^C es un sistema de anillo saturado monocíclico conteniendo entre 5 y 7 átomos en el anillo, de los cuales al menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^D es un anillo heteroaromático de 5 miembros conteniendo un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente hasta dos átomos de

1781
11
2006

nitrógeno adicionales en el anillo, o un anillo heteroaromático de 6 miembros incluyendo 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno;

R^F es un sistema de anillo saturado monocíclico, o cuando hay un número apropiado de átomos en el anillo, policíclico conteniendo entre 3 y 10 átomos en el anillo conteniendo al menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente otro átomo seleccionado entre oxígeno y azufre;

33. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 seleccionado entre:

- 1 5-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-1-(2-etoxietil)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo,
- 2 1-(2-etoxietil)-5-(N-isopropil-N-metilamino)-7-(6-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo,
- 3 1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo,
- 4 5-dimetilamino-1-(2-etoxietil)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo,
- 5 ácido 1-(2-etoxietil)-5-(N-metil-N-propilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,
- 6 ácido 5-(N-isopropil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1-(2-propoxietil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,
- 7 ácido 7-(4,6-dimetilpiridin-2-ilamino)-1-(2-etoxietil)-5-(N-isopropil-N-metilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,
- 8 ácido 5-(N-ciclobutil-N-metilamino)-1-(2-etoxietil)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,
- 9 ácido 1-(2-etoxietil)-5-isopropilamino-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,
- 10 ácido 1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(2-metoxipirimidin-4-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,
- 11 3-[1-(2-etoxietil)-5-(N-isopropil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona,
- 12 3-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona,
- 13 ácido 1-(2-etoxietil)-7-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-5-(N-isopropil-N-

172
12300

- metilamino)- 1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,
- 14 ácido 1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-fluoro-3- metilfenilamino)-
1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,
- 15 ácido 7-(3,4-dimetilfenilamino)-1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-1H-
pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,
- 16 ácido 1-(2-(ciclopropilmetoxi)etil)-5-(N-isopropil-N-metilamino)-7-(4-
metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,
El 2.º de la lista, si lo dejan en último C.R.
- 17 ácido 1-(2-(ciclopropilmetoxi)etil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4- metilpiridin-2-
ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,
- 18 ácido 1-(2-etoxietil)-5-(N-isopropil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-
ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,
- 19 ácido 1-(2-isopropoxietil)-5-(N-isopropil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-
ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,
- 20 N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-isopropil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2- ilamino)-
1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida,
- 21 N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-
pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida,
- 22 N-[5-(etilmetilamino)-1-[2-(3-fluoropropoxi)-etil]-7-(4-metilpiridin-2- ilamino)-
1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida,
- 23 N-[1-[2-(3-fluoropropoxi)etil]-5-(isopropilmetilamino)-7-(4-metilpiridin-2-
ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida,
- 24 N-[5-(dietilamino)-1-[2-(3-fluoropropoxi)-etil]-7-(4-metilpiridin-2- ilamino)-
1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida,
- 25 N-[5-(dietilamino)-1-[2-(2,2-difluoroetoxi)etil]-7-(4-metilpiridin-2- ilamino)-
1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida,
- 26 N-[1-[2-(2,2-difluoroetoxi)etil]-5-(etilmetilamino)-7-(4-metilpiridin-2- ilamino)-
1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida, y
- 27 N-[1-[2-(2,2-difluoroetoxi)etil]-5-(isopropilmetilamino)-7-(4-metilpiridin-2-
ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida,
- y los tautómeros de los mismos o las sales o solvatos farmacéuticamente
aceptables de dichos compuestos o tautómeros.

34. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es el ácido 1-(2-etoxietil)-5-

783
13
219

(metil(propil)amino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico, el tautómero del mismo o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

35. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es 3-(1-(2-etoxietil)-5-(etil(metil)amino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(2H)-ona, el tautómero del mismo o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero

36. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es el ácido 1-(2-etoxietil)-7-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-5-(isopropil(metil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico, el tautómero del mismo o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero

37. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es el ácido 1-(2-etoxietil)-5-(N-isopropil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico, el tautómero del mismo o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

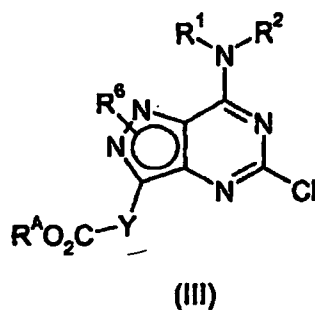
38. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-isopropil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida, el tautómero del mismo o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho tautómero.

39. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es la N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida, el tautómero del mismo o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho tautómero.

40. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de la Reivindicaciones 1 a 39 y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

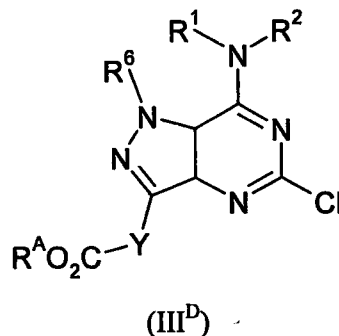
1784
1450

41. Un compuesto de fórmula (III)

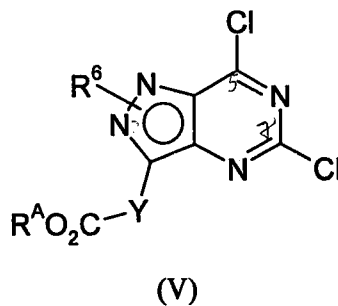


en la que R^1 , R^2 , R^6 e Y son como se han definido en la Reivindicación 1 y R^A es alquilo $C_1 - C_6$ o bencilo, con la condición de que R^A no es metilo.

42. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 49 de fórmula (III^D)



43. Un compuesto de fórmula (V):



En donde R^6 y Y son como se han definido en la Reivindicación 1 y R^A es alquilo $C_1 - C_6$ o bencilo, con la condición de que el compuesto de la fórmula (V) no es 5,7-dicloro-1-(2-etoxietil)-1H-pirazolo-[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo.

R^6

R^A

785
750

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.

✓ Abogado
CARLOS R.OLARTE

ASUNTO

Radicación 06-47841
Trámite 011
Evento 379
Actuación 430
Oficio **08283**
Folios 005

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional PCT/IB2004/003747
Fecha de Presentación Internal. 12-11-2004

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

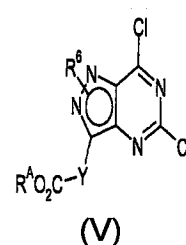
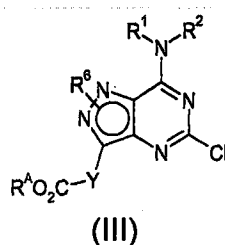
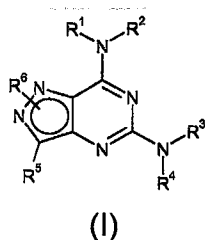
Descripción: Folios 293-634 como se radicó inicialmente
Reivindicaciones: Folios 635-66 como se radicó inicialmente
Folios 698-737 como se radicó el 25-09-2006
Folios 775-785 como se radicó el 27-10-2009
Prioridad: Folio 1 GB, 327319.0, 24-11-2003
Respuesta del solicitante: Folios 771-774 como se radicó el 27-10-2009

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: 5,7-diaminopirazolo[4,3-d]pirimidinas con actividad inhibidora de PDE-5 (folio 1)

El problema técnico planteado en esta solicitud esta relacionado con la necesidad de obtener otros compuestos derivados 5,7-diaminopirazolo[4,3-d]pirimidinas con actividad inhibidora de PDE5, útiles en el trastorno de hipertensión (folio 293; pág. 1).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de fórmula (I), un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho tautómero, una composición farmacéutica que los contiene y productos intermediarios de formulas (III) y (V) para su preparación.



El objeto de la presente solicitud se relaciona con C07D487/04, A61K31/505, A61P9/08, de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC).

3. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Se solicita en las reivindicaciones 1-39, un compuesto de fórmula (I), un tautómero o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho tautómero, con radicales R^1 - R^6 .
- El termino ambiguo y generalizado "solvato" sin hacer referencia a uno específico (con un solvente dado y con una cantidad determinada de éste en un compuesto) no permite dar claridad y concisión a la materia reclamada, además, en la descripción no existe ningún solvato de algún compuesto de formula (I); se aclara que no todos los compuestos tienen la capacidad de formar solvatos, por tanto, en ausencia de información en la descripción que así lo evidencie, es necesario que tal termino sea eliminado de las reivindicaciones 1 y 33-39.
- Se define un radical R^{14} , pero este no existe en la fórmula (I); por tanto, es necesario eliminarlo.
- Las definiciones de los sustituyentes R^C y R^D (en radical R^1), R^F (en anillo formado por $-NR^3NR^4$) y R^L (en radical R^6) son ambiguas y no permiten dar un alcance definido a la materia reclamada, ya que señalan:

R^C es "un monociclilo o, cuando hay un numero apropiado de átomos en el anillo es un sistema de anillos policíclicos saturado o parcialmente insaturado que contiene 3-10 átomos, de los que al menos uno es nitrógeno, oxígeno o azufre".

R^D es "un anillo heteroaromático de 5-6 miembros conteniendo hasta 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre".

R^L es "un monociclilo o, cuando hay un numero apropiado de átomos en el anillo es un sistema de anillos policíclicos saturado o parcialmente insaturado que contiene 3-10 átomos, de los que al menos uno es nitrógeno, oxígeno o azufre".

R^F es "un monociclilo o, cuando hay un numero apropiado de átomos, un sistema de anillos saturado policíclico conteniendo entre 3-10 átomos en el anillo, de los que al menos uno es nitrógeno, oxígeno o azufre".

Por ende, es necesario que tales sustituyentes se definan de forma específica de acuerdo con los compuestos que presentan la actividad señalada, donde se encuentra que R^C es únicamente tetrahidropiranilo ó tetrahydrofuranilo; R^D es piridilo, pirazinilo ó pirimidinilo, opcionalmente sustituidos por 1-2 de F, alquilo C_{1-2} o $-OCH_3$, y R^F es 2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2ilo, piperazinilo o pirrolidinilo, opcionalmente sustituidos por un metilo ó un $-OCH_3$.

- Así, con el fin de que la materia reclamada encuentre soporte en la materia que resuelve el problema planteado, es preciso hacer una generalización razonable de la misma de acuerdo con los sustituyentes presentes en los compuestos que evidencian ser inhibidores de PDE5, y que son:

R^1 : R^A , R^B , R^C o R^D

R^A : cicloalquilo C_{3-6} ,

R^B : fenilo opc. sustituidos por 1-2 de F, alquilo C_1

R^C : tetrahidropiranilo ó tetrahydrofuranilo

R^D : piridilo, pirazinilo ó pirimidinilo; opc. sustituidos por 1-2 de F, alquilo C_{1-2} o $-OCH_3$

R^2 : H

R^3 : alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{4-5} ; opc. sustituidos por un $-OCH_3$ o un ciclopropilo

R^4 : H o alquilo C_{1-2}

o $-NR^3R^4$ forman un 2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2ilo, piperazinilo o pirrolidinilo, opc. sustituidos por un metilo ó un $-OCH_3$

R⁵: -COOH, -COOalquiloC₁₋₂opc. sustituido por -N(CH₃)₂,
-CONHSO₂alquiloC₁₋₂, 2,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo o tetrazol-5-ilo
R⁶: alquiloC₂₋₄ sustituido por uno de alcoxiC₁₋₃, haloalcoxiC₂₋₃, ciclopropilmetoxi o tetrahidropiraniilo

En consecuencia, es necesario que el solicitante defina la materia reivindicada bajo la fórmula (I), mediante una generalización razonable de los sustituyentes en cada radical de acuerdo con los compuestos que evidencian inhibir actividad como inhibidores de PDE5, teniendo en cuenta las observaciones arriba señaladas, de forma que sea posible reconocer que la materia reclamada es la que resuelve el problema técnico planteado; igualmente, es necesario realizar los cambios correspondientes en las demás reivindicaciones de acuerdo con la delimitación que se realice en la reivindicación 1.

- Se solicita en la reivindicaciones 41-42, un compuesto intermediario de formula (III), pero la 42 es dependiente erróneamente de la 49 (que no existe); es necesario revisar y corregir.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la que se reivindica prioridad es 24-11-2003, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	CO05-110249	5,7-diaminopirazol[4,3-d]piridinas útiles en el tratamiento de la hipertension.	22-04-2004 (fecha presentación internacional)

Anterioridad D1 correspondiente a la WO2004096810 www.espacent.com

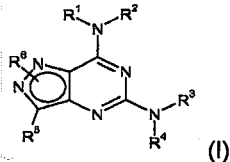
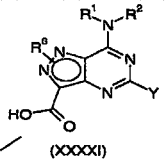
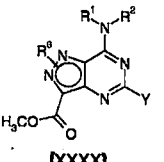
D1 se relaciona con compuestos derivados de 5,7-diaminopirazolo[4,3-d]pirimidinas con actividad inhibitoria de fosfodiesterasas PDE-5, sus procesos e intermediarios para de preparación, sus usos y composiciones farmacéuticas que los contienen (pág. 1).

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Novedad (artículo 16 D486)

- Se solicita en las reivindicaciones 1-39, compuesto de fórmula (I), un tautómero o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho tautómero, en la 40 una composición farmacéuticamente que lo contiene.

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

SOLICITUD	D1
Un compuesto de formula (I)  (I) R ⁵ : -COOH o -COOCH ₃	Compuestos de formula:  (XXXXI) Y: NR ³ R ⁴ (pág. 78)  (XXXX) Y: NR ³ R ⁴ (pág. 78)
R ¹ : R ^A , R ^B , R ^C o R ^D	R ¹ : R ^A , R ^B , R ^C o R ^D , siendo R ^A , R ^B , R ^C o R ^D iguales a los de la solicitud (pág. 329, lín. 10 a pág. 332)
R ² : H	R ² : H (pág. 329, lín. 12)
R ³ y R ⁴ : H, alquiloC ₁₋₈ o cicloalquiloC ₃₋₁₀ , opc. sustituidos por R ⁸ ;	R ³ y R ⁴ : H, alquiloC ₁₋₈ o cicloalquiloC ₃₋₁₀ , opc. sustituidos por R ⁸ , siendo R ⁸ igual al de la solicitud;

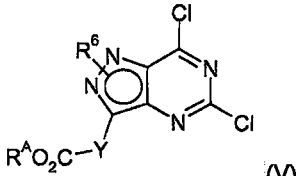
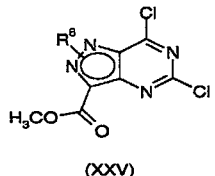
755

o -NR ³ R ⁴ forman R ^F opc. sustituido por R ¹⁰	o -NR ³ R ⁴ forman R ^F opc. sustituido por R ¹⁰ , siendo R ^F igual al de la solicitud. (pág. 329, lín. 13-18);
R ⁶ : alquiloC ₁₋₆ opc. sustituido por uno de alcoxiC ₁₋₃ , haloalcoxiC ₁₋₆ o un grupo R ^L	R ⁶ : alquiloC ₁₋₆ opc. sustituido por alcoxiC ₁₋₃ , haloalcoxiC ₁₋₆ , o un grupo R ^L , siendo R ^L igual al de la solicitud. (pág. 330, lín. 4-7).

Se encuentra que D1 ya divulga compuestos reclamados bajo la formula (I) tal como se enseña en el cuadro comparativo, en consecuencia éstos compuestos no son nuevos, así como las composiciones farmacéuticas que los contienen.

➤ Se solicita en la reivindicaciones 43-44, un compuesto intermediario de formula (V).

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

SOLICITUD	D1
Un compuesto de formula (V)  (V) Y: enlace R ^A : alquiloC ₁₋₆ R ⁶ : alquiloC ₁₋₆ opc. sustituido por uno de alcoxiC ₁₋₃ , haloalcoxiC ₁₋₆ o un grupo R ^L excepto compuesto donde R ⁶ es etoxietilo	Un compuesto de formula (XXV)  (XXV) (pág. 69) R ⁶ : alquiloC ₁₋₆ opc. sustituido por alcoxiC ₁₋₃ , haloalcoxiC ₁₋₆ , o un grupo R ^L , siendo R ^L igual al de la solicitud. (pág. 330, lín. 4-7).

Se encuentra que D1 ya divulga compuestos intermediarios solicitados bajo la formula (V), tal como se señala en el cuadro comparativo; por lo que dichos compuestos no cumplen el requisito de novedad.

6. Respuesta al solicitante

El solicitante anexa un nuevo capítulo reivindicatorio (folios 775-785), en el que ha tratado de limitar el compuesto de formula (I) reclamado y ha eliminado las reivindicaciones de usos, métodos de tratamiento y composición farmacéutica de un compuesto de formula (I) y un segundo agente activo (afectada por nivel inventivo); capítulo que es aceptado por esta Oficina.

- En relación con las objeciones de las reivindicaciones, el solicitante señala:
- Que del termino “solvato”, *“aun cuando no es posible predecir que solvatos pueden presentarse para un compuesto determinado, una persona medianamente versada en la materia sabe que éstos pueden llegar a presentarse, tanto a partir de sus conocimiento como de la invención divulgada, y cuanta además con los métodos rutinarios para identificarlos y caracterizarlos”* (folio 772; pág. 2 de respuesta) y
- Al respecto, se aclara que el termino “solvato” es ambiguo y generalizado sin hacer referencia a uno específico (con un solvente dado y con una cantidad determinada de éste en un compuesto específico), lo que no permite dar claridad y concisión a la materia reclamada, además, en la descripción no existe ningún solvato de algún compuesto de formula (I) que permita reconocer su existencia; se aclara que no todos los compuestos tienen la capacidad de formar solvatos, por tanto, en ausencia de información en la descripción que así lo evidencie, tal termino debe ser eliminado.

736

➤ En relación con la objeción por novedad, el solicitante declara:

- Que los compuestos de formula (I) se diferencian de D1 en el radical R^5 , ya que R^5 en la solicitud es seleccionado de un ácido, un éster, una amida o R^{16} , y que estos grupos no se encuentran divulgados en D1 (folio 774; pág. 4 de respuesta).

En referencia, se aclara que en D1, R^5 también es un ácido (-COOH) o un éster (-COOCH₃) en los compuestos de formulas (XXXX) y (XXXI), al igual que en el compuestos de formula (I) de la solicitud como se muestra en el numeral de novedad; así, un compuesto de formula (I) sigue afectado por novedad con D1.

- Que en los compuestos intermediarios, se han retirado los compuestos de formula XVIIIa divulgados en D1 y se ha incluido una condición que excluye de reclamación cualquier compuesto de este tipo (folio 773; pág. 3 de respuesta).

Frente a tal observación, se aclara primero que para los compuestos intermediarios de formula (III) al incluir la condición que R^A no es metilo (reivindicaciones 41-42), D1 ya no afecta su novedad.

Segundo, que para los compuestos intermediarios de formula (V) se incluye la condición de eliminar un sólo compuestos específico, donde R^6 es etoxietilo y donde R^A es metilo; no obstante, D1 divulga compuestos de formula (XXV) que siguen afectando la novedad de los compuestos de formula (V) cuando R^A es metilo y R^6 es otro de los sustituyentes de los señalados y diferente a etoxietilo (del compuesto exceptuado), tal como se señala en el respectivo numeral de novedad.

7. Conclusión

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	CO05-110249	1-40 y 43-44	Novedad

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.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
12 DE MAYO 2011

CONCEPTO TECNICO No. 1245	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
------------------------------	---