

|                                                   |                                            |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO          |                                            |
| RAD: 14-59034- -3                                 | FECHA: 2015-03-10 17:10:58                 |
| DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES          | EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I |
| TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II | FOLIOS: 9                                  |
| ACT: 519 TRASLADOINFORME                          |                                            |

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020  
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)  
GERMAN ALONSO CUBILLOS MENDOZA

**Asunto:** Radicación: 14-59034- -3  
Trámite: 11  
Evento: 378  
Actuación: 519  
Oficio: 2534  
Folios: 9

|                                     |                   |            |   |                               |  |
|-------------------------------------|-------------------|------------|---|-------------------------------|--|
| Patente de Invención                | X                 |            |   | Patente de Modelo de Utilidad |  |
| Vía Nacional                        |                   |            |   |                               |  |
| Vía PCT (Fase Nacional)             | X                 | Capítulo I | X | Capítulo II                   |  |
| No. Solicitud Internacional         | PCT/JP2012/075748 |            |   |                               |  |
| Fecha de Presentación Internacional | 04/10/2012        |            |   |                               |  |

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 comunica:

**1. Documentos estudiados**

|                   |                                             |                   |
|-------------------|---------------------------------------------|-------------------|
| Descripción:      | Radicado No 14-059034-00000-0000            | 19/Marzo/2014     |
| Reivindicaciones: | 1 –20 del radicado No. 14-059034-00000-0000 | 19/Marzo/2014     |
| Prioridad:        | US 61 544 860                               | 07/Octubre/2011   |
|                   | US 61 550 623                               | 24/Octubre/2011   |
|                   | US 61 558 110                               | 10/Noviembre/2011 |
|                   | US 61 580 903                               | 28/Diciembre/2011 |

**2. Análisis de la Prioridad**

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

### 3. Objeto de la invención

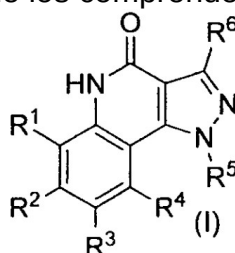
De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

Dado que en la presente solicitud se evidencia pago por reivindicaciones adicionales, se procede a estudiar todo el capítulo reivindicatorio.

Título de la solicitud: "DERIVADOS DE PIRAZOLOQUINOLINA".

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar compuestos derivados de pirazoloquinolina que tienen actividad inhibidora contra la fosfodiesterasa 9 (PDE9) y por tanto adecuados contra patologías asociadas con enfermedades neurodegenerativas, psiquiátricas, disfunciones cognitivas y similares a Alzheimer.

Para resolver este problema se proporcionan compuestos de fórmula (I) y composiciones farmacéuticas que los comprenden



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 471/04; A61K 31/437; A61P 25/28.

### 4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de la reivindicación 19, que se refiere a un método de tratamiento, no es patentable de acuerdo con el Art citado.

### 5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 16 – 18 y 20 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

### 6. De la solicitud de patente

## Título

El título de la invención es muy genérico y no menciona las características técnicas esenciales de los compuestos de la presente invención. Se sugiere realizar las aclaraciones necesarias.

## Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 7 – 14 que se reclaman como independientes, realmente comprenden un solo objeto junto a la reivindicación principal 1. Por lo tanto se sugiere realizar la dependencia adecuada para darle claridad al pliego reivindicatorio.

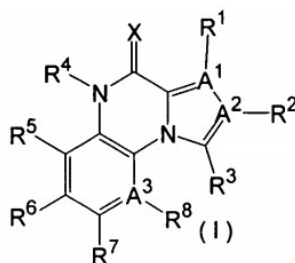
## 7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, es decir, el 07 de octubre de 2011.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente (s) documento (s) que anticipa (n) el objeto de esta solicitud:

| Ítem | Documento | Título                   | Fecha de presentación |
|------|-----------|--------------------------|-----------------------|
| D1   | EP2103613 | "Quinoxaline derivative" | 23/Septiembre/2009    |

El documento D1 <sup>1</sup> (resumen y reivindicaciones) divulga derivados de quinoxalina de fórmula (I) que presentan actividad inhibitoria PDE9 y por tanto adecuados contra patologías como disurea, desórdenes cognitivos, neuropatía y Alzheimer, entre otras.



## 8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

### Nivel inventivo (Art 18 D486)

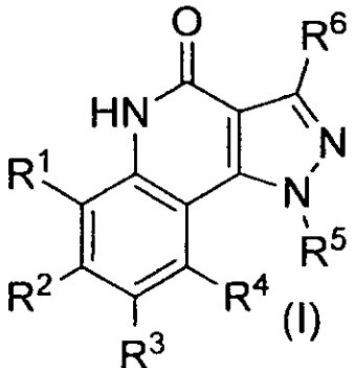
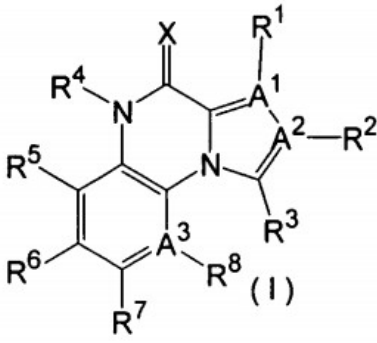
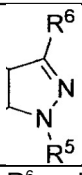
La reivindicación 1 consiste en *"un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable representado por la fórmula (I)"* en donde los sustituyentes son como se encuentran definidos (ver pág. 194 (197) del radicado No. 14-059034-00000-0000).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

| Características esenciales | D1 |
|----------------------------|----|
|----------------------------|----|

<sup>1</sup>URL:[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20090923&DB=&locale=en_EP&CC=EP&NR=2103613A1&KC=A1&ND=1)

FT=D&date=20090923&DB=&locale=en\_EP&CC=EP&NR=2103613A1&KC=A1&ND=1  
Expediente 14-59034- -3 1er Art 45.

|                                                                                            |                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|           |  |
| O                                                                                          | X es O                                                                             |
| C                                                                                          | A <sup>3</sup> es C                                                                |
| R <sup>1</sup> es H                                                                        | R <sup>5</sup> es H                                                                |
| R <sup>2</sup> es fenilo, piridinilo y pirimidinilo                                        | No menciona                                                                        |
| R <sup>3</sup> es H o F                                                                    | R <sup>7</sup> es H, halógeno                                                      |
| R <sup>4</sup> es H                                                                        | R <sup>8</sup> es H                                                                |
|         | A <sup>1</sup> – A <sup>2</sup> son N                                              |
| R <sup>6</sup> es H                                                                        | R <sup>1</sup> es H                                                                |
| R <sup>5</sup> es oxepanilo, dioxepanilo, tetrahidropiranilo o un grupo tetrahydrofuranilo | No menciona                                                                        |

El documento D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga derivados de quinoxalina de fórmula (I) que presentan actividad inhibitoria PDE9 y por tanto adecuados contra patologías como disurea, desórdenes cognitivos, neuropatía y Alzheimer, entre otras.

La diferencia entre los compuestos de la invención y los revelados en D1 consiste en las susituciones del anillo central que en R<sup>5</sup> son oxepanilo, dioxepanilo, tetrahidropiranilo o un grupo tetrahydrofuranilo, en R<sup>2</sup> es fenilo, piridinilo y pirimidinilo y se diferencian en los heteroátomos de nitrógeno del anillo central.

Sin embargo, estas diferencias no conceden un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos de la presente invención, ya que no existe soporte comparativo que permita reconocer una mejoría técnica o superior de los compuestos de la presente invención con los que ya se revelan en el estado del arte, que además también tienen actividad inhibidora contra la fosfodiesterasa 9 (PDE9). En este punto vale la pena anotar, que las modificaciones en los sustituyentes de compuestos conocidos son posibilidades plenamente conocidas para la persona del oficio normalmente versada en la materia, quien con sus conocimientos en química orgánica heterocíclica y a partir de la bibliografía básica puede realizar cambios en cualquiera de sus sustituyentes o en los heteroátomos de anillos conocidos, como ocurre con los isómeros clásicos en donde los grupos y átomos univalentes pueden ser reemplazados como una opción alternativa de modificación de sustituyentes funcionales <sup>2</sup>, es decir, que se sabe que con algunas modificaciones en los sustituyentes, se pueden lograr cambios en las

2 Silverman, R. B., "The organic Chemistry of Drugs Design and Drug Action". Elsevier. Northwestern University. Second Edition. Evanston, Illinois, 2004. pág. 29, table 2.2.  
Expediente 14-59034- -3 1er Art 45.

propiedades del compuesto íntimamente relacionadas con su actividad o con el efecto técnico a esperar como es, por ejemplo, incrementar la potencia o el índice (relación) terapéutica como el LD<sub>50</sub>, ED<sub>50</sub> o el EC<sub>90</sub> a partir de algunas modificaciones en la posición de los heteroátomos del anillo principal o en la posición de sus sustituyentes. Lo anterior es importante, porque en la presente invención se proponen modificaciones que se consideran variaciones estructurales de rutina que no sustentan el requisito de nivel inventivo evaluado.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo proporcionar compuestos derivados de pirazoloquinolina que tienen actividad inhibidora contra la fosfodiesterasa 9 (PDE9) y por tanto adecuados contra patologías asociadas con enfermedades neurodegenerativas, psiquiátricas, disfunciones cognitivas y similares a Alzheimer, alternativos a los ya revelados en el arte previo?

El documento D1 realiza sugerencias adecuadas para llegar a la presente invención, particularmente revela compuestos tal como el que se observa en la reivindicación 1, compuestos que son ciclohexil/dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalinas y que presentan actividad inhibitoria PDE9 y por tanto adecuados contra patologías como disurea, desórdenes cognitivos, neuropatía y Alzheimer, entre otras.

En consecuencia, cualquier persona normalmente versada en la materia al observar los compuestos de la anterioridad D1, y con sus conocimientos básicos y simples en química heterocíclica, habría podido realizar modificaciones de rutina a los compuestos previamente conocidos, como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la presente solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 – 6 y las independientes 7 – 14 no mencionan características inventivas adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

## 9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

| Ítem | Documento | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|-----------|----------------------------|----------------------|
| D1   | EP2103613 | 1 – 15                     | 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 (60) días contados a partir del día siguiente 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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



**JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ**  
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2015-03-17

Elaboró: Nelson Ricardo Velasco Gonzalez  
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza