

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS OLARTE

ASUNTO Radicación 08 002 341
 Trámite 011
 Evento 378
 Actuación 519
 Oficio **0 0 6 7 2 2**
 Folios 18

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad

Vía Nacional

Vía PCT (Fase Nacional) ☒ Capítulo I ☒ Capítulo II

No. Solicitud Internacional PCT/EP2006/006730

Fecha de Presentación Internacional 10/Julio/2006

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:	Folios 46 a 68	11/Enero/2008
Reivindicaciones:	Folios 69 a 82	11/Enero/2008
	Folios 253 a 261	06/Enero/2009
Oposiciones:	Folios 88 a 106	Tecnoquímicas
		27/Junio/2008
	Folios 230 a 239	Tecnoquímicas
		23/Septiembre/2008
Respuesta del solicitante:	Folios 248 a 252	06/Enero/2009
Prioridad:	GB 0514206.2	11/Julio/2005

2. Análisis de la Prioridad

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

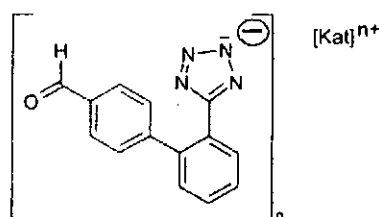
3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Sales metálicas de 2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-carboxaldehído".

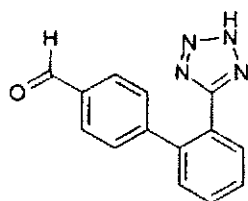
El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar un Expediente 08 002 341 1er Art 45

proceso mejorado de fabricación de los bloqueadores del receptor de angiotensina, en especial valsartan, que sea especialmente útil para los procesos de fabricación industrial.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un proceso o método para la fabricación de una sal de un aldehído de la fórmula IA



o un tautómero del mismo, en donde $[Kat]^{n+}$ es un catión y n es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, el cual comprende formar y aislar esta sal a partir de una solución que comprende un compuesto de la fórmula I



y un material que proporciona cationes.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 275/04 // A61K 31/11 // A61K 31/41 // A61P 9/12

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

No obstante las reivindicaciones 11 – 13 se encabezan como proceso o método, estos se encuentran definidos en términos de su uso y por lo tanto no son patentables, de acuerdo con el Art 14.

5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

En la reivindicación 1 se hace referencia a un material que proporciona cationes indicando solamente su función dentro del proceso. Se recuerda al solicitante que esta manera de reivindicar no es adecuada porque no permite definir inequívocamente los materiales a los cuales se refiere. Se sugiere definir los materiales como tal, según lo que se encuentra debidamente soportado en la descripción.

Las reivindicaciones 1 y 5 se refieren a una solución que comprende un compuesto de fórmula I y uno o más solventes o diluyentes donde no se especifica cual o cuales son los solventes de la solución. Se sugiere realizar las aclaraciones necesarias.

Las reivindicaciones 1, 6 y 15 no son concisas porque definen $[Kat]^{n+}$ y Rz_2 como un catión y un grupo activador respectivamente sin especificar los cationes ni los grupos activadores específicos. Se sugiere al solicitante restringir el proceso de la solicitud a

una razonable generalización del proceso, es decir, de lo que se encuentra debidamente soportado en el capítulo descriptivo.

En la reivindicación 2 se encuentra la palabra "ten", la cual se piensa que corresponde a un error de digitación, se sugiere realizar la aclaración respectiva.

La reivindicación 5 no es concisa porque define el proceso mediante métodos generales, tales como, distribución, neutralización, cristalización, recristalización, digestión, cromatografía, evaporación, secado, filtración, lavado, centrifugación, esta forma de reivindicar no es adecuada porque no define el proceso ni sus etapas como tal y por lo tanto no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere definir de forma clara y concisa las etapas del proceso así como las condiciones de estas etapas.

La expresión "o una combinación de dos o más de estos métodos" presente en la reivindicación 5 es imprecisa, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

La reivindicación 14 referida a un proceso es dependiente de las reivindicaciones 11, 12 y 13, las cuales se definen en términos de un uso, el cual no es patentable, adicionalmente aunque en el capítulo descriptivo se nombren los pasos del proceso de la reivindicación 14, no se encuentra soporte de la realización o prueba de ningún proceso como el reclamado en la presente solicitud. Se sugiere restringir el pliego reivindicatorio a una razonable generalización de lo que se encuentra debidamente soportado.

Las reivindicaciones 15 y 16 se refieren a sales del compuesto II, las cuales se nombran en el capítulo descriptivo, sin embargo no encuentran soporte de la obtención ni prueba de ninguna sal de este compuesto. Se sugiere restringir el pliego reivindicatorio a una razonable generalización de lo que se encuentra debidamente soportado.

La reivindicación 16 presenta falsa dependencia de la 15 porque en la 15 se dice que el catión es metálico y en la reivindicación 16 se incluye dentro de los cationes el de amonio, el cual no cumple con esta característica. Se sugiere realizar la modificación en la reivindicación 15 o eliminar el catión de amonio de la reivindicación 16.

6. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Tecnoquímicas

Dice el opositor que el proceso de síntesis de agentes como valsartan y sus intermediarios, carece por completo de los requisitos fundamentales para otorgarle el privilegio de patente de invención. Afirma que cualquier persona versada en la materia reconoce las definiciones de ácido y base, así como las reacciones de neutralización entre ácidos y bases que conforman un conjunto de reacciones sencillas, y que la reacción entre la solución del compuesto de fórmula I (anión) con el material que proporciona cationes de la reivindicación 1, se ajustan a las características ampliamente conocidas de este tipo de reacciones ácido-base.

Como soporte el opositor presenta los siguientes documentos y argumentos:

WO 2004/026847 publicada 01/04/2004 y titulada "Process for the manufacture of Valsartan" acerca del cual afirma que revela tanto los intermediarios utilizados por la Expediente 08 002 341 1er Art 45

solicitud en trámite para la obtención de Valsartan, así como se ven los mismos tipos de reacciones, especificando además lo referido a diversas condiciones de reacción y diferentes reactivos que pueden ser aplicables al caso. También dice que si bien es cierto no se demuestra detalladamente la obtención de las sales del compuesto (IIa) de la anterioridad en mención, si se hace mención de manera general a las sales de dicho compuesto.

WO 2005/014602 publicada el 17/02/2005 y titulada "Process for the preparation of tetrazole derivatives from organo boron and organo aluminium azides", del cual dice que revela un método para preparar tetrazoles sustituidos mediante distintas reacciones, los cuales son útiles como bloqueadores del receptor de angiotensina (ARBs). Adiciona, que la anterioridad revela los intermediarios del proceso de síntesis de la solicitud colombiana, específicamente a los intermediarios de fórmula (I) y (II) y la reacción tipo cicloadición [2+3] entre los compuestos de fórmula (III) y una azida de fórmula (R1)(R2)-M-N₃, que los intermediarios se usan para la obtención de Valsartan y se mencionan los mismos tipos de reacción entre los intermediarios, específicamente en lo que se refiere a la oxidación de un alcohol primario del mismo tipo del compuesto de fórmula (III) y la obtención del anillo de tetrazol a partir de nitrilo y una azida.

El opositor argumenta que el proceso de obtención de Valsartan de la solicitud comprende reacciones sencillas descritas en el estado de la técnica y reconocidas por cualquier persona medianamente versada en la materia, acerca del cual dice que comprende:

- en el proceso de síntesis ocurre una reacción de cicloadición [2+3] entre un compuesto orgánico tipo azida (R-N₃) y un compuesto orgánico de tipo nitrilo (R-CN).
- una reacción de oxidación de alcoholes que implica la pérdida de uno o más hidrógenos del carbono que sustenta el hidroxilo, adiciona que un alcohol primario como el caso del compuesto de fórmula (II) puede perder un hidrogeno para dar un aldehído.
- Una reacción del tipo ácido-base en donde el compuesto de fórmula (I) responde como donador de un protón frente a la adición de una sal básica lo suficientemente fuerte como para desprotonar el nitrógeno correspondiente al anillo de tetrazol de dicho compuesto de fórmula (I); esto resume la selección de las sales mencionadas por la solicitud en trámite a la verificación de sus correspondientes valores de pKa que aseguren que el equilibrio ácido-base se desplace hacia la forma desprotonada del anillo de tetrazol del compuesto de fórmula (IA).
- Una aminación reductiva en la que aldehídos y cetonas en presencia de amoníaco o aminas se convierten en aminas.
- Una acilación convencional entre un grupo amino secundario y un compuesto con un grupo activador nucleofílico que puede ser un haluro de ácido.

Para demostrar que estas reacciones son ampliamente conocidas el opositor cita los siguientes documentos:

- Koguro K. ET AL, "Novel synthesis of 5-substituted-tetrazoles", Synthesis ISSN 0039-7881 CODEN SYNTBF; 1998, N° 6, PP. 910-914[5page(s)(article)]INIST-CNRS, Cote INIST: 14694, 3500007661649.0210
- FAHMI, H. ET AL, "Why is tetrazole formation by addition of azide to organic nitriles catalized by zinc(II) salts?", J.AM.CHEM.SOC.2003, 125, 9983-9987
- FAHMI, H. ET AL, "Mechanisms of tetrazole formation by addition of azide to nitriles", J.AM.CHEM.SOC.2002, 124, 12210-12216
- ANELLI, P. ET AL, "Fast and selective oxidation of primary alcohols to

- aldehydes or to carboxylic acids and of secondary alcohols to ketones mediated by oxoammonium salts under two-phase conditions", J. Og. Chem, 1987, 52, 2559-2562
- ANELLI, P. ET AL, "Readily accessible 12-14' oxidant for the conversion of primary and secondary alcohols to aldehydes and ketones", J. Og. Chem, 1983, 48, 4155-4156
 - T.W. Graham Solomons Fundamentos de química, Traducción de Sanginez, M., Segunda Edición México, Editorial Limusa, 1998 1215 p.
 - L.G. Wade Jr. "Química Orgánica" Traducción de Montaña, A., Quinta edición España, Editorial Pearson Prentice Hall, 2006 1220 p.
 - <http://www.chem.ucalgary.ca/courses/351/Carey/Ch22/ch22-2-1.html>
<http://webpages.ull.es/users/agalindo/LECCION15.pdf>
<http://dta.otalca.cl/quimica/profesor/astudillo/Capitulos/capitulo26.htm>
<http://webmail.fq.edu.uy/~organica/og101/teo22.pdf>
 - AHMED, F. ET AL, "Reductive amination of aldehydes and ketones with sodium triacetoxyborohydride". Studies on direct and indirect reductive amination procedures", J. Org. Chem. 1996, 61, 3849-3862
 - RAJENDE, S. ET AL, "Sodium borohydride on wet clay: solvent-free reductive amination of carbonyl compounds using microwaves", Tetrahedron, Vol. 54, N° 23, 4/06/1998, Págs. 6293-6298
 - ROY, R. ET AL, "Improved procedures for the conjugation of oligosaccharides to protein by reductive amination", Biochem Cell Biol, 1984, 62(5), 270-275.

El opositor concluye que la solicitud carece de novedad y nivel inventivo.

En posterior complemento de la oposición además de los argumentos ya presentados allega nuevos documentos:

US 5,371,233 publicada el 06/12/1994 y titulada "2-(Tetrazol-5-yl)-1,1'biphenyl derivatives, their preparation and their use as synthetic intermediates" documento del cual el opositor afirma que divulga el compuesto (I) de la solicitud afectando su novedad.

WO 2005/049586 publicada el 02/06/2005 y titulada "Process for production of (S)-N-[[2'-(1H-tetrazole-5il)methyl]-L-valine", del cual el opositor dice que hace mención a reacciones del mismo tipo que se utilizan en el proceso de obtención de valsartan de la presente solicitud, específicamente se exponen la adición de un grupo amino sobre carbonilo, la adición de un haluro de ácido sobre un grupo amino para formar una amida, así como la cicloadición [2+3] entre un compuesto orgánico de azida (R-N₃) y un compuesto orgánico de nitrilo (R-CN), afectando el nivel inventivo.

Respuestas del Solicitante

El solicitante presenta nuevo capítulo reivindicatorio en el que se presentan modificaciones en las reivindicaciones 2, 7, 11 y presenta nuevas reivindicaciones 15 y 16.

Respecto a los argumentos del opositor, el solicitante dice que el objeto de la solicitud es proporcionar un proceso alternativo para la manufactura de compuestos farmacéuticos activos bloqueadores del receptor de angiotensina, especialmente valsartan que representa la estructura A vía la formación de sales de la fórmula IA y afirma que ninguno de los documentos del opositor revela la formación de sales a través del átomo de nitrógeno de la posición 2 del anillo tetrazol tal como se revela en la presente invención.

Acerca del documento WO 2004/026847 el solicitante afirma que revela un proceso para la manufactura de valsartan mediante la reacción de un compuesto de fórmula Ila y Iib, pero no considera el uso o la formación de sales, a través del anión formado por la remoción del protón (H^+) del anillo tetrazol. Dice el solicitante que este documento no enseña ni sugiere el empleo de sales de fórmula IA en la manufactura de valsartan, ni la formación de un derivado hidroximetilo-bifenilo con un compuesto de azida.

En cuanto al documento WO 2005/014602, el solicitante afirma que si bien dicha referencia menciona que los ciclos de tetrazol pueden formar sales, aun considerando la formación de un grupo ácido en el ciclo tetrazol, este documento no hace referencia a la formación de aniones mediante la remoción del protón del átomo de nitrógeno en la posición 2 del anillo de tetrazol.

Adiciona que estos documentos no afectarían el nivel inventivo porque no sugieren la formación de sales de fórmula IA y que sus ejemplos ilustran procesos en los que el grupo tetrazol del carbaldehído se encuentra en forma neutra o sustituida por un grupo orgánico y que una persona medianamente versada en la materia no encontraría motivación en estos documentos para tratar el carbaldehído neutral con una base con el objeto de preparar una sal de fórmula IA. Además, dice que las reivindicaciones 9 y 10 por ser dependientes de la 1 también presentan nivel inventivo.

Adicionalmente, afirma que las sales de fórmula IA permiten la ejecución de reacciones posteriores en seco (aminación reductiva), superando los inconvenientes del arte previo, donde necesariamente el aldehído debe usarse en reacciones por vía húmeda. También dice que las sales son altamente estables, pueden ser secadas eficientemente y usadas en forma seca, conllevando a procesos con bajos niveles de impurezas, lo que facilita el empleo de intermediarios en la síntesis de productos finales con rendimiento y/o calidad mejorados y concluye que la presente invención proporciona un proceso de producción mejorado, que facilita las operaciones a gran escala en procesos industriales.

Respuesta del Examinador Técnico

Al respecto esta Superintendencia se permite señalar que los documentos WO 2004/026847, WO 2005/014602 se consideran relevantes porque divulgan procesos de obtención de Valsartan con intermediarios y etapas como las del proceso de la presente solicitud, también se da a conocer que los productos e intermediarios pueden estar en forma de sales y que el anillo tetrazol por sus propiedades ácidas puede formar sales con una base. Aunque en el documento WO 2005/014602 el hidrogeno se encuentra en el nitrógeno de la posición 1 del 5-tetrazolil, en este documento se enseña que el anillo tetrazolil puede tener tautómeros, así como se da a conocer el compuesto de fórmula (I') el cual tiene el hidrogeno en la posición 2 del 5-tetrazolil.

En cuanto a los documentos US 5,371,233 y WO 2005/049586, éstos también presentan algunas etapas de fabricación e intermediarios como los de la solicitud.

Los documentos presentados en la oposición desvirtúan el nivel inventivo del objeto de esta solicitud; por lo cual se considerarán dentro del Examen de Patentabilidad.

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 prioridad: 11/Julio/2005 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 2004/026847	Process for the Manufacture of Valsartan	01/Abril/2004
D2	WO 2005/014602	Process for the preparation of tetrazole derivatives from organo boro and organo aluminium azides	17/Febrero/2005
D3	US 5,37,233	2-(Tetrazole-5-yl)-1,1'-biphenyl derivatives, their preparation and their use as synthetic intermediates	06/Diciembre/1994
D4	WO 2005/049586	Process for production of (S)-N-Pentanoyl-N-[[2'-(1H-tetrazole-5yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-L-valine	02/Junio/2005

D1<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2004026847A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20040401&DB=EPODOC&locale=en> EP divulga (pág. 1, renglones 1 – 10, Fl. 108; Pág. 2, renglón 17 – Pág. 5, renglón 2, Fl. 111) un proceso de manufactura de un bloqueador del receptor de angiotensina II y sus sales y sus intermediarios. Compuestos bloqueadores del receptor de angiotensina incluyen el valsartan. El proceso incluye la manufactura de un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula IIa o una sal del mismo con un compuesto de fórmula IIb o una sal del mismo en condiciones de aminación reductiva, una acilación del compuesto resultante IIc o una sal del mismo con un compuesto de fórmula IId, remover el hidrogeno si es necesario obteniendo un compuesto de fórmula IIe o una sal del mismo y aislar un compuesto de fórmula I o una sal del mismo y si se desea convertir el grupo resultante de ácido libre de fórmula I a una sal.

D2<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2005014602A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20050217&DB=EPODOC&locale=en> EP divulga (pág. 1, renglones 4 – 12, Fl. 118; Pág. 3, renglones 5 – 8, Fl. 120) un proceso de preparación de tetrazoles sustituidos como los antagonistas de agiotensina II y compuestos obtenidos de acuerdo a este método. El proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmulaR-CN (IIa) con una azida de fórmula(R₁)(R₂)M-N₃ y aislar un compuesto de la fórmulaI o (I'). Una sal de la fórmulaI (I) o (I') tiene al menos un grupo ácido (por ejemplo COOH o 5-tetrazolil) y por lo tanto una sal básica puede ser formada, una sal adecuada puede ser por ejemplo sales metálicas, una sal con amoníaco o una amina orgánica.

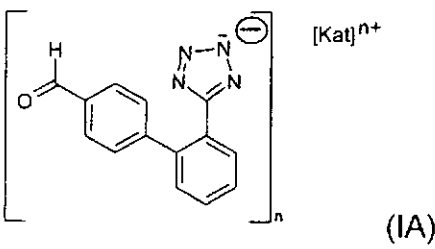
D3<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=5371233A&KC=A&FT=D&ND=3&date=19941206&DB=EPODOC&locale=en> EP divulga (Col. 1, renglones 7 – 10, Fl. 241) derivados 2-(tetrazol-5-yl)-1,1'-bifenil y su preparación.

D4<http://gb.espacenet.com/search97/cgi/s97.cgi.exe?Action=FormGen&Template=gb/en/advanced.htm> divulga (pág. 1, renglones 7 – 10, Fl. 246; Págs. 30 – 31, reivindicación 1) un proceso para la producción de (S)-N-Pentanoil-N-[[2'-(1H-tetrazol-5il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil-L-valina (Valsartan).

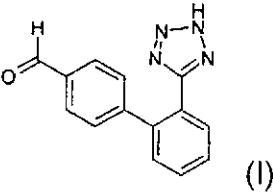
8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un método para la fabricación de una sal de aldehído de la fórmula IA



o un tautómero del mismo, en donde [Kat]ⁿ⁺ es un catión, y n es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, el cual comprende formar y aislar esta sal a partir de una solución que comprende un compuesto de la fórmula I:



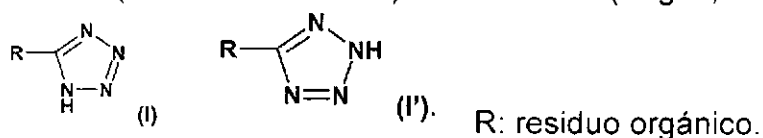
y un material que proporciona cationes.

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

Características esenciales	D1	D2
Proceso para la fabricación de una sal de un aldehído de la fórmula IA: o un tautómero del mismo en donde	Proceso de fabricación de una sal de I compuesto IIa (IIa)	Proceso de fabricación de una sal del compuesto o su tautómero (VI)
El cual comprende formar y aislar la sal a partir de una solución que comprende un compuesto de fórmula I y un material que proporciona cationes	El cual comprende la reacción entre el compuesto IIa con bases. (IIa)	El cual comprende la adición de una base al compuesto VI (VI)

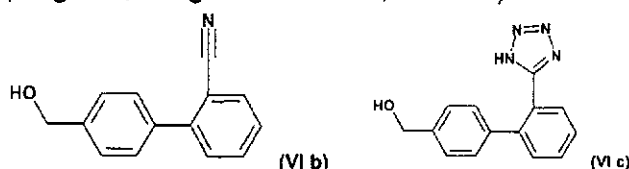
Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan compuestos como el de la fórmula I y que sales de éste pueden ser formadas. El documento D1 da a conocer un proceso de síntesis de un bloqueador del receptor de angiotensina II en el que uno de los intermediarios es el compuesto de fórmula IIa (Pág. 3, renglones 1 – 4, Fl. 110) el cual es igual al compuesto de fórmula I de la solicitud, adicionalmente, enseña que se pueden formar sales del compuesto IIa cuando R1 es hidrogeno ya que el anillo tetrazol tiene propiedades ácidas (Pág. 4, renglón 20 – Pág. 5, renglón

2, Fls. 111 y 112). Por su parte, el documento D2 divulga un proceso de obtención de tetrazoles sustituidos que comprende como intermediario un compuesto de fórmula VI (Pág. 21, renglón 21, Fl. 138) igual al compuesto de fórmula I de la solicitud, y que pueden formarse sales de compuestos de fórmula I o I' que tienen al menos un grupo ácido (como el 5-tetrazolil) con una base (Pág. 3, renglones 7 – 8).



El documento D1 también divulga que el compuesto un compuesto de fórmula (IIa) se puede formar por la oxidación del derivado hidroximetil de la fórmula (Pág. 16, renglones 13 – 17).

El documento D2 además da a conocer que bases adecuadas son por ejemplo sales metálicas, de amoníaco o una amina orgánica (Pág. 3, renglones 5 – 8, F. 120). También divulga que un compuesto de fórmula VIb al reaccionar con una azida de fórmula IIb (R₁)(R₂)M-N₃ resulta en un compuesto de fórmula VIc o un tautómero o una sal del mismo, el cual se oxida a un compuesto de fórmula VI o un tautómero o una sal del mismo (Pág. 22, renglones 6 – 15, Fl. 139)



La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los procedimientos de los documentos D1 y D2, es que en la solicitud divulga de forma específica la obtención de la sal de fórmula IA.

El efecto que logra la obtención de una sal del compuesto IA es obtener un intermediario en forma sólida, para la fabricación de los bloqueadores del receptor de angiotensina.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar el compuesto de fórmula IIa dado a conocer en el documento D1 para obtener un intermediario alternativo en forma sólida".

Sin embargo, los documentos D1 y D2 ya divulgaban la posibilidad de obtener sales de estos compuestos. El documento D1 da a conocer se pueden formar sales del compuesto IIa cuando R₁ es hidrogeno ya que el anillo tetrazol tiene propiedades ácidas (Pág. 4, renglón 20 – Pág. 5, renglón 2, Fls. 111 y 112) y el documento D2 divulga que pueden formarse sales de compuestos de fórmula I o I' que tienen al menos un grupo ácido (como el 5-tetrazolil) con una base (Pág. 3, renglones 5 – 8, F. 120). El compuesto de fórmula I' es un tetrazol 5 sustituido con el hidrogeno en la posición 2 del anillo en el que R corresponde a un residuo orgánico (Pág. 2, renglón 27, Fl. 119).

Adicionalmente, los métodos de preparación de sales son ampliamente conocidos en el campo técnico, tal como su formación a partir de una base o ácido libre del ingrediente activo combinado con el ácido o base que contiene el contraión en proporciones molares específicas⁽¹⁾.

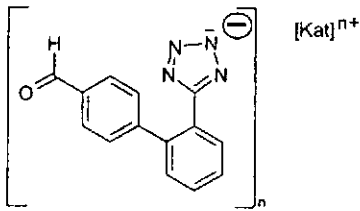
(1) "Handbook of Pharmaceutical Analysis", Capítulo 1, Marcel Dekker, Inc., 2002.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, obtendría una sal como se sugiere tanto en los documentos D1 como D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 1 – 5, 9 y 10 no mencionan características inventivas adicionales y por lo tanto, tampoco se pueden considerar inventivas.

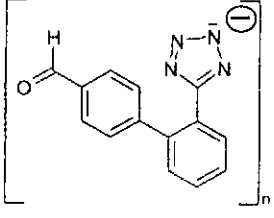
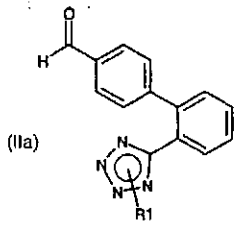
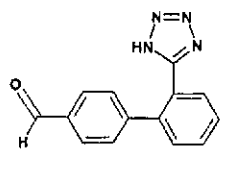
Conclusión:
La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 6 consiste en: una sal de fórmula IA:



o un tautómero de la misma, en donde $[Kat]^{n+}$ es un catión, y n es 1, 2, 3, 4, 5, ó 6

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

Características esenciales	D1	D2
Sal de fórmula IA  [Kat] ⁿ⁺ : catión n: 1, 2, 3, 4, 5, ó 6	Sal del compuesto IIa  (IIa)	Sal del compuesto VI  (VI)

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención porque divulgan compuestos como el compuesto de fórmula I de la solicitud y dan a conocer que estos pueden estar en forma de sales. El documento D1 da a conocer un compuesto de fórmula IIa o una sal del mismo (Pág. 3, renglones 1 – 4, Fl. 110). El documento D2 divulga un compuesto de fórmula VI o una sal del mismo (Pág. 27, renglones 9 - 11, Fl. 144).

La sal de fórmula IA difiere de los documentos D1 y D2 en que se divulga de forma específica.

El efecto logrado por el hecho de obtener una sal del compuesto divulgado previamente en los documentos D1 y D2 es obtener una forma salina que sea alternativa al compuesto neutro divulgado en las anterioridades para la fabricación de bloqueadores del receptor de angiotensina que permita su uso en forma seca.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo a resolver consiste en “cómo modificar el compuesto conocido en D1 y D2 para llegar a un compuesto alternativo en forma seca para uso en la fabricación de bloqueadores del receptor de angiotensina”

Sin embargo, el documento D1 ya divulgaba que se puede utilizar el compuesto base o la sal durante el proceso de obtención de valsartan (Pág. 3, renglones 1 – 4, Fl. 110), el documento D2 también da a conocer que se puede utilizar el compuesto base o una sal del mismo (Pág. 27, renglones 9 - 11, Fl. 144).

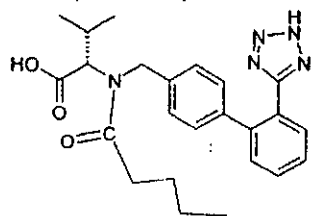
Adicionalmente, en el ejemplo 8 b del documento D2 se da a conocer que el compuesto de fórmula (VI) es cristalizado directamente de la mezcla de reacción, filtrado y secado al vacío se obtiene el aldehído puro (VI) (Pág. 46, renglones 20 – 22, Fl. 163), en el ejemplo 14 el 2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-carbaldehído es aislado por filtración (Pág. 53, renglones 1 y 2, Fl. 170). Por lo tanto no se observa ninguna evidencia de algún efecto técnico producido por la sal respecto al compuesto neutro de los documentos D1 y D2.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, obtendría sales con el fin de utilizarlas como alternativa al compuesto base como se da a conocer en los documentos D1 y D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 6 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:

La reivindicación 6 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

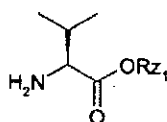
La reivindicación 14 consiste en un proceso o método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, para la producción del valsartan de la fórmula VII:



(VII)

o una sal del mismo, el cual comprende:

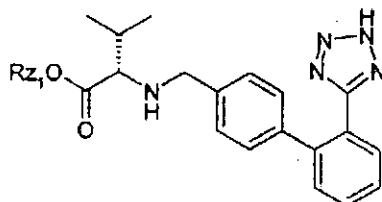
- a) hacer reaccionar una sal de la fórmula IA con un derivado de valina de la fórmula IV:



(IV)

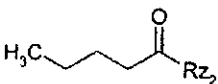
o una sal del mismo, en donde Rz_1 es hidrogeno o un grupo protector de carboxilo, bajo condiciones de aminación reductiva;

- b) acilar un compuesto resultante de la fórmula V:



(V)

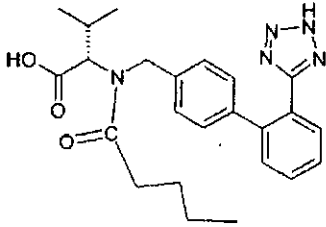
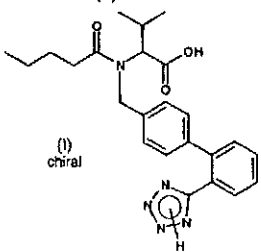
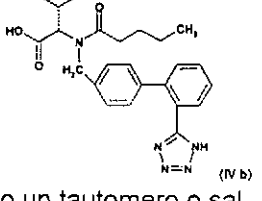
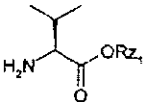
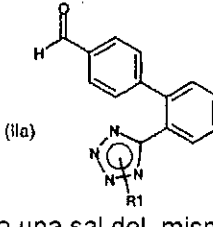
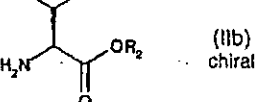
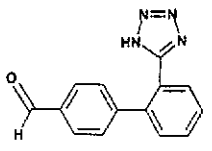
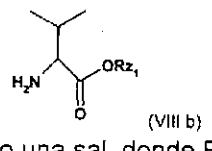
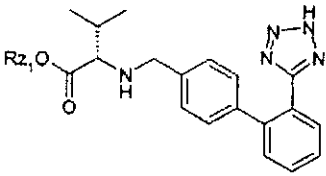
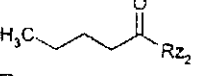
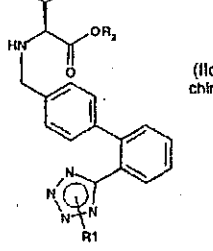
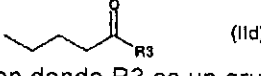
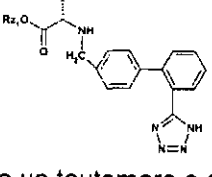
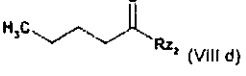
en donde Rz_1 es como se define para un compuesto de la fórmula IV, o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula VI:



(VI)

en donde Rz₂ es un grupo activador;
y remover cualquiera de los grupos protectores presentes.

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

Características esenciales	D1	D2
Proceso o método para la producción del valsartan de fórmula VII:  o una sal del mismo, el cual comprende:	Proceso de manufactura del compuesto de fórmula (I):  o una sal del mismo, que comprende:	Proceso para la manufactura de un compuesto de fórmula (IVb)  o un tautomero o sal del mismo, que comprende:
Hacer reaccionar una sal de fórmula IA con un derivado de valina de fórmula IV  o una sal del mismo, en donde Rz₁ es H o un grupo protector carboxilo, bajo condiciones de aminación reductiva.	La reacción de un compuesto de fórmula (IIa)  o una sal del mismo con un compuesto de fórmula (IIb)  o una sal del mismo, en donde R₂ representa H o un grupo protector, bajo condiciones de aminación reductiva.	La reacción de un compuesto de fórmula VI  o un tautomero o sal del mismo con un compuesto de fórmula (VIII b)  o una sal, donde Rz₁ representa H o un grupo carboxílico protector, bajo condiciones de aminación reductiva
Acilar un compuesto resultante de la fórmula V  o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula VI  en donde Rz₂ es un grupo activador;	Acilar un compuesto de fórmula (IIc)  o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula (IId)  en donde R₃ es un grupo activador	Acilar un compuesto (VIII c)  o un tautomero o sal del mismo, con un compuesto de fórmula (VIII d)  en donde Rz₂ es un grupo activador

Características esenciales	D1	D2
Remover cualquiera de los grupos protectores presentes.	Remover el o los grupos protectores.	Remover los grupos protectores

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan procesos de fabricación de valsartan. El documento D1 da a conocer un proceso de manufactura del compuesto de fórmula I o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIa) o una sal del mismo con un compuesto de fórmula (IIb) o una sal del mismo, en donde R₂ representa H o un grupo protector, bajo condiciones de aminación reductiva; acilar un compuesto de fórmula (IIc) o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula (IId) en donde R₃ es un grupo activador; y remover los grupos protectores (Pág. 2, renglón 17, Fl. 109 – Pág. 5, renglón 2, Fl. 112). El documento D2 enseña un proceso de manufactura del compuesto de fórmula (IVb) o un tautómero o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI) o un tautómero o sal del mismo con un compuesto de fórmula (VIIIb) o una sal, donde R_{z1} representa H o un grupo carboxílico protector, bajo condiciones de aminación reductiva; acilar un compuesto resultante de fórmula (VIIIc) o un tautómero o sal del mismo con un compuesto de fórmula (VIId) donde R_{z2} es un grupo activador; y remover los grupos protectores (Pág. 27, renglón 4, Fl. 144 – Pág. 29, renglón 18, Fl. 146).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los procedimientos de los documentos D1 y D2 consiste en que el proceso se realiza específicamente con la sal del compuesto I de la solicitud.

El efecto que logra una sal de fórmula IA del es tener una sal del aldehído que permite utilizar el aldehído en forma seca.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el aldehído conocido en los documentos D1 y D2 para obtenerlo en forma seca”.

Sin embargo, la utilización de sales del aldehído ya se encontraba divulgada en los documentos D1 y D2. El documento D1 da a conocer se pueden formar sales del compuesto IIa cuando R₁ es hidrogeno ya que el anillo tetrazol tiene propiedades acidicas (Pág. 4, renglón 20 – Pág. 5, renglón 2, Fls. 111 y 112) y el documento D2 divulga que pueden formarse sales de compuestos de fórmula I o I' que tienen al menos un grupo acido (como el 5-tetrazolil) con una base (Pág. 3, renglones 5 – 8, F. 120). El compuesto de fórmula I' es un tetrazol 5 sustituido con el hidrogeno en la posición 2 del anillo en el que R corresponde a un residuo orgánico (Pág. 2, renglón 27, Fl. 119).

Adicionalmente, en el ejemplo 8 b del documento D2 se da a conocer que el compuesto de fórmula (VI) es cristalizado directamente de la mezcla de reacción, filtrado y secado al vacio se obtiene el aldehído puro (VI) (Pág. 46, renglones 20 – 22, Fl. 163), en el ejemplo 14 el 2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-carbaldehído es aislado por filtración (Pág. 53, renglones 1 y 2, Fl. 170).

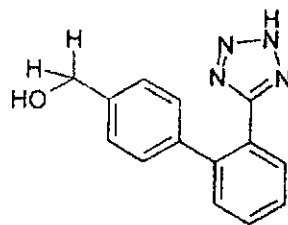
Además de que no se encuentra soporte descriptivo para el procedimiento reclamado en la solicitud, tampoco se encuentra evidencia de algún efecto técnico inesperado o la solución a un problema técnico en la fabricación del valsartan.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, utilizaría

una sal del aldehído divulgado en D1 y D2 como se da a conocer en estos mismos documentos para llegar así al objeto de la reivindicación 14 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:
La reivindicación 14 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

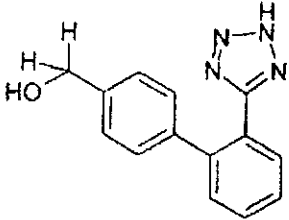
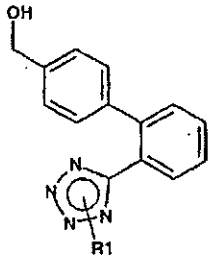
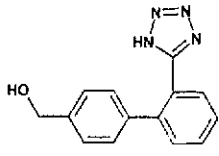
La reivindicación 15 consiste en una sal de un compuesto de fórmula (II)



(II)

el cual es una sal del correspondiente anión con un catión metálico [Kat]ⁿ⁺, en donde [Kat]ⁿ⁺ es un catión y n es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6.

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

Características esenciales	D1	D2
Una sal del compuesto de fórmula (II)  El cual es una sal del correspondiente anión con un catión metálico [Kat] ⁿ⁺ , en donde [Kat] ⁿ⁺ es un catión y n es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6.	Un compuesto de fórmula 	Un compuesto de fórmula (VI c)  (VI c) o un tautómero o sal del mismo

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan el compuesto de fórmula (II). El documento D1 enseña un compuesto como el de la solicitud (Pág. 16, renglón 15). El documento D2 da a conocer un compuesto de fórmula (VI c) o un tautómero o sal del mismo (Pág. 22, renglón 10, Fl. 139).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 15 y el compuesto de los documentos D1 y D2 consiste en que se divulga una sal del compuesto (II).

El efecto que logra el obtener el compuesto de fórmula (II) en forma de sal, es obtener una forma alternativa al compuesto dado a conocer en los documentos D1 y D2.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el compuesto conocido en los documentos D1 y D2 para obtener una forma alternativa”.

Sin embargo, en el documento D2 ya se encontraba divulgado que el compuesto de fórmula VI c se puede encontrar como un tautómero o sal del

Expediente 08 002 341 1er Art 45

mismo (Pág. 22, renglón 10, Fl. 139).

Es de resaltar, que aunque en el capítulo reivindicatorio se reclama una sal del compuesto II, no se encuentra soporte descriptivo de la obtención de una sal de este compuesto.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, obtendría una sal del compuesto divulgado en D1 y D2 como es dado a conocer en D2 para llegar al objeto de la reivindicación 15 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que la reivindicación 16 no menciona características inventivas adicionales tampoco se puede considerar inventiva.

Conclusión:
La reivindicación 16 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2004/026847	1 – 16	Nivel Inventivo
D2	WO 2005/014602	1 – 16	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 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 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 25 ABR. 2012

Elaborado por: Jeny Paola Villate Becerra *P. Villate*
Revisado por: Consuelo Leguizamón *CL*

Handbook of Pharmaceutical Analysis

edited by

Lena Ohannesian

*Mcneil Consumer Healthcare Company
Fort Washington, Pennsylvania*

Antony J. Streeter

*The R. W. Johnson Pharmaceutical Research Institute
Spring House, Pennsylvania*



MARCEL DEKKER, INC.

NEW YORK • BASEL

ISBN: 0-8247-0462-2

This book is printed on acid-free paper.

Headquarters

Marcel Dekker, Inc.
270 Madison Avenue, New York, NY 10016
tel: 212-696-9000; fax: 212-685-4540

Eastern Hemisphere Distribution

Marcel Dekker AG
Hutgasse 4, Postfach 812, CH-4001 Basel, Switzerland
tel: 41-61-261-8482; fax: 41-61-261-8896

World Wide Web

<http://www.dekker.com>

The publisher offers discounts on this book when ordered in bulk quantities. For more information, write to Special Sales/Professional Marketing at the headquarters address above.

Copyright © 2002 by Marcel Dekker, Inc. All Rights Reserved.

Neither this book nor any part may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, microfilming, and recording, or by any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher.

Current printing (last digit):

10 9 8 7 6 5 4 3 2 1

PRINTED IN THE UNITED STATES OF AMERICA

hydrogen chloride gas upon heating or under reduced pressure (lyophilization). Although hydrochloride is commonly used for salt formation, other salts may be better alternatives in the long run.

C. Salt Preparation

Salts can be produced on a small scale using a variety of methods. Selected methods are described below.

1. Salt Formation from Free Acid/Base

In salt formation from free acid or base, the free acid/base of the drug substance is combined with the base/acid containing the desired counterion in specific molar ratios in a suitable solvent system. There must be adequate solubility of each reactant in the solvent system chosen. The product can be isolated in different ways, often simply by evaporation of the solvent.

2. Salt Formation by Salt Exchange

For salt formation by salt exchange, the salt of the drug substance is combined with a salt containing the desired counterion in specific molar ratios in a suitable solvent system. As described above, there must be adequate solubility of each reactant in the solvent system. If the desired salt of the drug substance is less soluble than the starting materials, it will precipitate out and can be isolated by filtration. If no precipitate is obtained, other isolation methods can be employed. A method that was described for iodide salts (19) involved precipitation of the unwanted counterion first. In this case silver salts were used for the counterions (silver sulfate, silver *ortho*-phosphate, silver lactate) and a silver iodide precipitate was isolated first by filtration. The desired salt of the drug substance was then precipitated from the filtrate by addition of an antisolvent.

3. Other Reported Methods

Variations of the traditional methods for salt preparation described above have been reported. To produce the hydrochloride and hydrobromide salts of the anes-

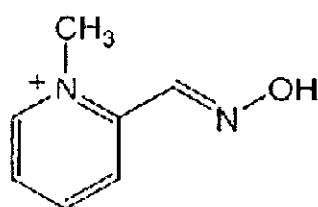


Fig. 15 The structure of *N*-methyl pyridinium-2-aldoxime.