



No. 08-031016-00006-0000

Fecha: 2010-05-26 16:58:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 18

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. 08-031.016

Solicitud de Patente de Invención titulada: "SINTESIS DE INHIBIDORES DE
RENINA QUE INVOLUCRA UNA REACCIÓN DE CICLOADICION"

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2008/000040

RESPUESTA A LA OPOSICIÓN NOTIFICADA MEDIANTE OFICIO No 2589
POR FIJACIÓN EN LISTA No. 66, DE FECHA 26 DE FEBRERO DE 2010

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, me permito manifestar lo siguiente, dentro del plazo legal previsto en el artículo 43 de la Decisión 486, ante la oposición interpuesta por la doctora Cielo Ángela Peña Rodríguez, actuando como apoderada de la sociedad GYNOPHARM S.A.:

1. En primer lugar y con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio originalmente presentado.

El Capítulo Reivindicatorio Modificado comprende 28 nuevas Reivindicaciones, que valga anotar han sido consideradas patentables por parte de la Oficina Europea de Patentes y comprende los siguientes cambios:

332
432

- en las Reivindicaciones 1 y 2 se ha limitado el alcance de los sustituyentes R y R¹, de acuerdo con las definiciones de la página 63 en los párrafos 3 y 4;
- la nueva Reivindicación 3 corresponde a la Reivindicación 3 original;
- la nueva Reivindicación 4 se basa en la Reivindicación 2 original;
- las nuevas Reivindicaciones 5-28 corresponden a las Reivindicaciones 4 a 27 originales;
- se corrigió un error tipográfico en la nueva Reivindicación 7 (antigua Reivindicación 6) la cual hacía referencia equivocadamente a la estructura de Fórmula (VIA) cuando en realidad debía leerse (IVA), como se ilustra en la estructura de la página 10 del Capítulo Descriptivo;
- se corrigió un error tipográfico en la nueva Reivindicación 19 (antigua reivindicación 18), en donde el compuesto allí reclamado hace referencia a la estructura de Fórmula VIIIA en lugar de VIA, tal como se ilustra en el último párrafo de la página 17 del Capítulo Descriptivo.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas 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. Por el contrario, los cambios realizados son una franca limitación del alcance pretendido inicialmente.

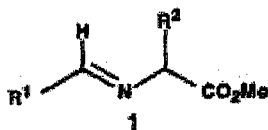
2. a- El Opositor argumenta que los artículos Ayerbe *et.al* (D1)¹ y Hanessian *et.al* (D2)² afectan el nivel inventivo de la presente invención.

El Opositor señala que D1 revela procesos generales para obtener iminas a partir de un éster de aminoácido y una amina (página 1803) y además se refiere a un inhibidor de renina potente, tal como aliskirén. Por otra parte, D2 revela estrategias estereocontroladas para la síntesis del compuesto 8-aril-3-hidroxi-4-amino-2,7-dispropiloctanoico (el Opositor particularmente llama la atención sobre las Figuras 2 y los esquemas 6 y 7).

b- i) En relación con el arte previo citado, debo señalar que D1 revela iminas de Fórmula

¹ Ayerbe M, et al. Stereocontrolled Synthesis of Highly Substituted Proline Esters via [3 + 2] Cycloaddition between N-Metalated Azomethine Ylides and Nitroalkenes. Origins of the Metal Effect on the Stereochemical Outcome, J. Org. Chem., 1998, 63 (6), pp 1795-1805.

² Hanessian S, et al. The power of visual imagery in synthesis planning. Stereocontrolled approaches to CGP-60536B, a potent renin inhibitor., J Org Chem. 2002 Jun 14;67(12):4261-74.74.



donde R¹ es fenilo, y R² es H.

Sin embargo, el anillo de fenilo en la posición R¹ en los anteriores compuestos de D1, no contiene sustituyentes OR¹, OR' que obligatoriamente deben estar presentes en los compuestos de Fórmula III de la presente invención, y que constituyen el reactivo de partida del proceso de la presente invención.

Adicionalmente, el objeto de D1 es el estudio del efecto metálico y de los aditivos en la estereoquímica de los productos obtenidos por reacciones de ciclo adición entre diferentes tipos de azometin-ilidas N-metaladas y nitroalquenos, en las que se emplea AgOAc y LiClO₄. D1 no enseña qué tipo de intermediarios permitirían reducir los pasos sintéticos en la síntesis de inhibidores de renina.

ii) D2 revela la síntesis de ciertos ácidos 8-arilo-3-hidroxi-4-amino-2,7-diisopropiloctanoicos con centros estereogénicos determinados.

Sin embargo, los intermediarios de D2 no contienen un grupo fenilo en donde dicho fenilo se encuentre sustituido por dos grupos alcoxi, tal como se requiere en los procesos de la presente invención. Adicionalmente, los procesos divulgados en D2 presentan otras diferencias con la materia reivindicada, así:

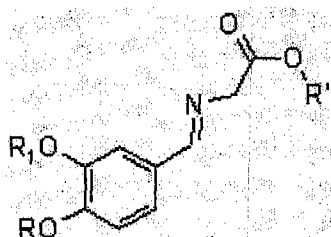
- La Figura 2 ilustra un proceso que inicia con L-pirolglutámico, donde el anillo de cinco miembros es fusionado a un anillo de 6 miembros mediante una ciclización de Dieckmann entre dos grupos éster (el segundo de 2-isopropilsuccinato), que es posteriormente reducido diastereoselectivamente a cetolactama. Finalmente, el anillo fusionado es sometido a ruptura mediante hidrogenólisis del enlace N-bencilo en la pirrolidona que también involucra la ruptura del anillo lactama;
- El Esquema 6 también muestra la formación de un monometil éster con ácido succínico y su reacción de ciclización de Dieckmann, el cual es posteriormente reducido e hidrolizado para dar una lactona (dihidro-5-fenilpirrolidin-2-il)furan-2-(3H)-ona) el cual se abre para generar el compuesto de interés;

✓ 334
634

- El Esquema 7 también involucra el uso de una dihidro-(5-aril pirrolidin-2-il)furan-2-(3H)-ona.

De acuerdo con lo anterior nada en D2 revela o sugiere el proceso de la presente invención que involucra la reacción de una glicina con un benzaldehído y la cicloadición del producto resultante con un carbonilo alfa, beta-insaturado para formar un anillo de cinco miembros, el cual es posteriormente protegido y reducido para dar un ciclo apropiadamente sustituido en la posición 3 y con la estereoconfiguración requerida.

iii) De otra parte, deseo subrayar que al limitar el alcance de los sustituyentes R_1 y R en los compuestos de Fórmula III la presente invención se aparta aún más de los compuestos divulgados en D1.



(III)

Adicionalmente, debo señalar que D1 y D2 no enseñan que los compuestos de Fórmula (III) podrían ser útiles en la preparación de inhibidores de renina. Adicionalmente, D1 y D2 no indican que los compuestos de Fórmula (III) podrían hacerse reaccionar con compuestos carbonílicos alfa, beta insaturados de Fórmula (V) para preparar compuestos de Fórmula (IV), los cuales a su vez pueden ser usados en la manufactura de compuestos inhibidores de renina.

iv) El problema a solucionar con la presente invención es proporcionar una alternativa a los procesos para la síntesis de un compuesto de Fórmula (XXIII). La presente invención soluciona el anterior problema proporcionando nuevos intermediarios y pasos de síntesis en los que una pirrolidona de Fórmula (IV) es formada mediante una reacción de cicloadición entre una imina de Fórmula (III) y un acrilato de Fórmula (V) y en donde además la pirrolidona de Fórmula (IV) es empleada para preparar un compuesto de Fórmula (XXIII).

En conclusión, la anterior secuencia de etapas y reactivos no son revelados o siquiera sugeridos en el arte previo citado por el Opositor (D1 y D2).

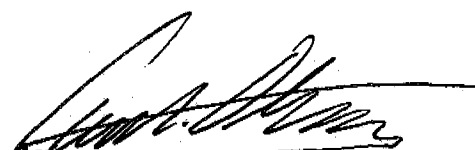
235
435

v) Finalmente deseo llamar respetuosamente la atención del Examinador, al hecho que en el arte existen diferentes opciones para sintetizar una molécula particular, pero un químico no puede determinar a priori cual de todos los mecanismos disponibles teóricamente pueden funcionar efectivamente, o cual va a proporcionar un mejor rendimiento, producir menos productos indeseables y ser mas costo-efectivo sin necesidad de efectuar experimentación exhaustiva.

En este caso, el hecho que pudiera existir eventualmente una mínima motivación general para llevar a cabo trabajo experimental para determinar si hay diferentes vías sintéticas para obtener determinado tipo de compuestos, no hace el resultado positivo obtenido (es decir la invención) obvio o evidente; si así fuera, el trabajo experimental sería innecesario. El que sea obvio intentar, no necesariamente hace obvia la invención. En muchos casos, así como en la presente solicitud, lo que es "obvio intentar" es la variación de todos los parámetros de un proceso dado o el ensayar cada una de muchas posibles alternativas hasta encontrar un resultado prometedor, para el que el estado de la técnica no proveía indicación de cuáles parámetros o intermediarios eran críticos, o no brindaba orientación de cuál de las muchas elecciones posibles sería exitosa. Finalmente, el hecho de implementar herramientas conocidas en el estado de la técnica no desvirtúa automáticamente el nivel inventivo de una invención.

3. Por todo lo anterior, considero que las observaciones presentadas por el Opositor han sido desvirtuadas y solicito respetuosamente se proceda con el examen de fondo de la presente invención.

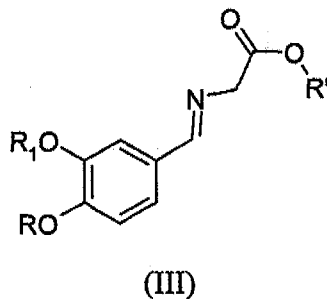
Atentamente,


CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

- Capítulo Reivindicatorio Modificado

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Modificaciones Voluntarias)

1. Un proceso para la manufactura de un compuesto de Fórmula III,



donde

R es alquilo;

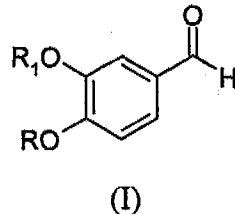
R₁ es alcoxialquilo; y

R' es hidrógeno, alquilo o aralquilo;

o una sal del mismo;

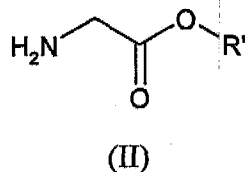
dicha manufactura comprende (preferentemente consiste en)

- a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula I,



donde R y R₁, son como se define para un compuesto de Fórmula III,

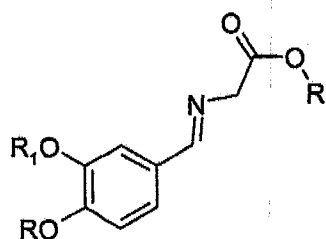
- b) con un compuesto glicina de Fórmula II



donde R' es como se define para un compuesto de Fórmula III, para formar una imina.

2. Un compuesto de Fórmula III

338
2700



(III)

donde

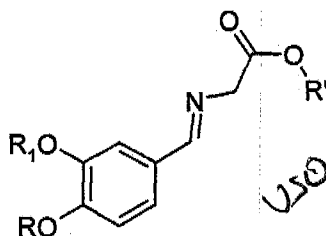
R es alquilo;

R₁ es alcoxialquilo;

R' es alquilo o aralquilo, preferentemente alquiloC₁-C₇, alquiloC₁-C₃, fenilo, mas preferentemente alquilo C₁-C₄, o bencilo, especialmente etilo;
o una sal del mismo.

3. Un compuesto de la Reivindicación 2 que es éster etílico del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenilo]-met-(E)-iliden]-amino}-acético, o una sal del mismo.

4. Un proceso que emplea un compuesto de Fórmula III



(III)

donde

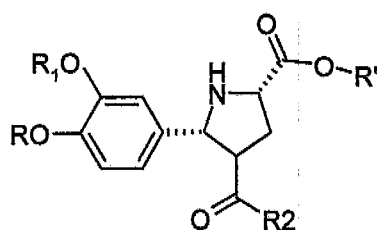
R es alquilo;

R₁ es alcoxialquilo; y

R' es hidrógeno, alquilo o aralquilo, preferentemente alquiloC₁-C₇, alquiloC₁-C₃, fenilo, mas preferentemente alquilo C₁-C₄, o bencilo, especialmente etilo;
o una sal del mismo;

5. Un proceso para la manufactura de un compuesto de Fórmula IV

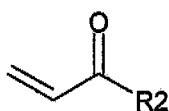
321
339



(IV)

donde R, R₁ y R' son como se define para un compuesto de la Fórmula III según las Reivindicaciones 1 a 3 donde R₂ es alquilo, o una sal del mismo, dicha manufactura comprende

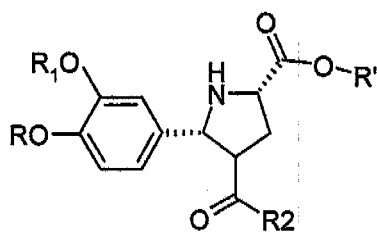
someter el compuesto de Fórmula III como se define en la Reivindicación 2 o 3, a una reacción de cicloadición con un compuesto carbonílico α,β-insaturado de fórmula (V):



(V)

donde R₂ es como se define para un compuesto de Fórmula IV arriba.

6. Un compuesto de Fórmula IV



(IV)

donde

R es hidrógeno, alquilo o alcóxialquilo, preferentemente alquilo C₁-C₇, especialmente metilo;

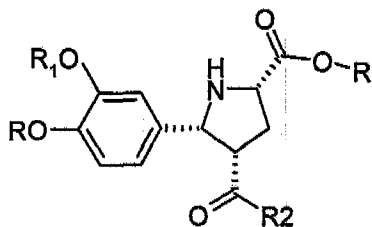
R₁ es hidrógeno, alquilo o alcóxialquilo, alcoxi-C₁-C₇-alquilo C₁-C₆, especialmente 3-metoxipropilo;

R₂ es alquilo, preferentemente alquilo C₁-C₇, mas preferentemente alquilo C₁-C₃, especialmente metilo;

R' es alquilo o aralquilo, preferiblemente alquilo C₁-C₇, más preferiblemente alquilo C₁-C₃, fenilo, mas preferiblemente alquilo C₁-C₄, o bencilo, en especial etilo;

o una sal del mismo.

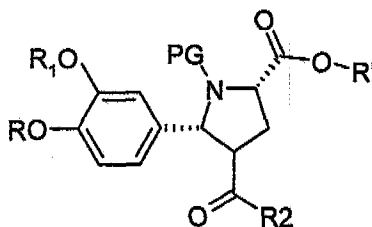
7. Un compuesto de la Reivindicación 6 que tiene una estructura de Fórmula VIA



(VIA)

8. Un compuesto de Reivindicación 6 con el nombre de etil éster del ácido (2S,4S,5R)-4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidina-2-carboxílico, o una sal del mismo.

9. Un proceso para la fabricación de un compuesto de Fórmula VI



(VI)

donde R , R_1 y R' son como se define para un compuesto de la Fórmula III en las Reivindicaciones 1 a 3,

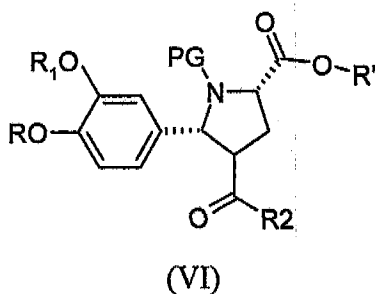
R_2 es como se define para un compuesto de la Fórmula IV según las Reivindicaciones 5 a 8; y

PG es un grupo aminoprotector, especialmente uno removible por hidrólisis, e.g. alcoxycarbonil inferior, tal como tert-butoxycarbonil, o una sal del mismo,

donde dicha manufactura comprende introducir un grupo amino protector en el nitrógeno de la pirrolidina de un compuesto de Fórmula IV como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 6 a 8.

10. Un compuesto de Fórmula VI

341
17341



donde

R es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo, preferentemente alquilo C₁-C₇, especialmente metilo;

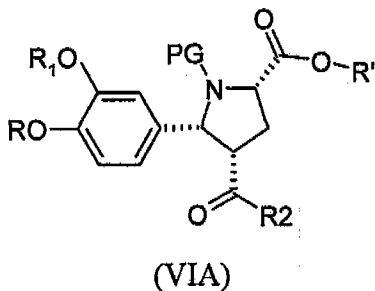
R₁ es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo, alcoxi C₁-C₇-alquiloC₁-C₆, especialmente 3-metoxipropilo;

R₂ es alquilo, preferentemente alquilo C₁-C₇, más preferentemente alquiloC₁-C₃, especialmente metilo;

R' es alquilo o aralquilo, preferentemente alquiloC₁-C₇, alquiloC₁-C₃, fenilo, más preferentemente alquilo C₁-C₄ o bencilo, especialmente etilo;

PG es un grupo amino protector, especialmente uno removible por hidrólisis, e.g. alcoxicarbonil inferior, tal como tert-butoxicarbonil, o una sal del mismo

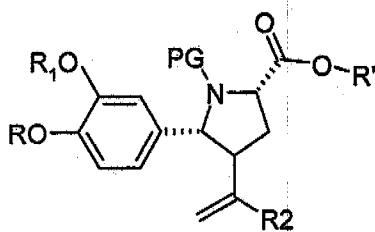
11. Un compuesto de la Reivindicación 10, que tiene una estructura de Fórmula VIA



12. Un compuesto de la Reivindicación 9 con el nombre de 2-etil éster de 1-tert-butyl éster del ácido (2S,4S,5R)-4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenilo]-pirrolidina-1,2-dicarboxílico.

13. Un proceso para la manufactura de un compuesto de Fórmula VII

342
12 342



(VII)

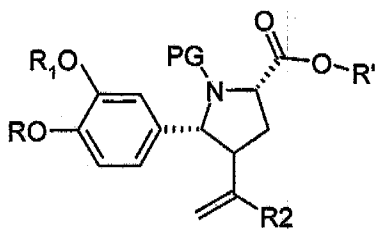
donde R, R₁ y R' son como se define para un compuesto de la Fórmula III de las Reivindicaciones 1 a 3;

R₂ es como se define para un compuesto de la Fórmula IV de las Reivindicaciones 5 a 8; y

PG es como se define en Reivindicaciones 9 a 12, o una sal del mismo;

dicha manufactura que comprende la conversión del carbonilo de un compuesto de la Fórmula VI como se define en las Reivindicaciones 10 a 12, hasta una olefina.

14. Un compuesto de Fórmula VII



(VII)

donde

R es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo, preferentemente C₁-C₇-alquilo, especialmente metilo;

R₁ es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₆, especialmente 3-metoxipropil;

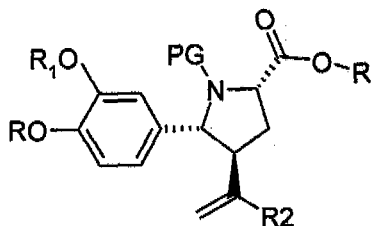
R₂ es alquilo, preferentemente C₁-C₇-alquilo, más preferentemente alquilo C₁-C₃, especialmente metilo;

R' es alquilo o aralquilo, preferentemente alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₃, fenilo, más preferentemente alquilo C₁-C₄ o bencilo, especialmente etilo;

PG es un grupo amino protector, especialmente uno removible por hidrólisis, e.g. alcoxicarbonil inferior, tal como tert-butoxicarbonil, o una sal del mismo

3
13-47

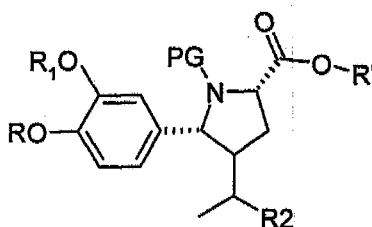
15. Un compuesto de la Reivindicación 14, que tiene una estructura de Fórmula VIIA:



(VIIA)

16. Un compuesto de la Reivindicación 13 con el nombre 2-etilo éster de 1-tert-butil éster del ácido (2S,4R,5R)-4-isopropenil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

17. Un proceso para la manufactura de un compuesto de Fórmula VIII



(VIII)

donde R, R₁ y R' son como se definen para un compuesto de la Fórmula III en las Reivindicaciones 1 a 3;

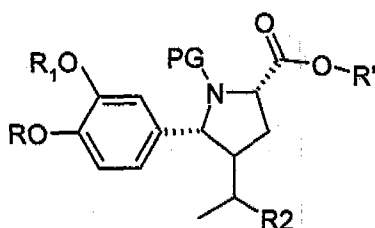
R₂ es como se define para un compuesto de la Fórmula IV en las Reivindicaciones 5 a 8; y

PG es como se define en las Reivindicaciones 9 a 12, o una sal del mismo;

donde dicha manufactura que comprende la hidrogenación de la olefina de un compuesto de la Fórmula VII, como se define en las Reivindicaciones 14 a 16.

18. Un compuesto de Fórmula VIII

344
17/3/41



(VIII)

donde

R es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo, preferentemente alquilo C₁-C₇, especialmente metilo;

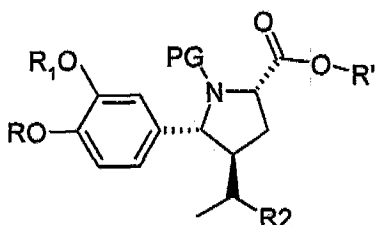
R₁ es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₆, especialmente 3-metoxipropilo;

R₂ es alquilo, preferentemente alquilo C₁-C₇, más preferentemente alquilo C₁-C₃, especialmente metilo;

R' es alquilo o aralquilo, preferentemente alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₃, fenilo, más preferentemente alquilo C₁-C₄ o bencilo, especialmente etilo;

PG es un grupo amino protector, especialmente uno removible por hidrólisis, e.g. alcóxicarbonil inferior, tal como tert-butoxicarbonil, o una sal del mismo

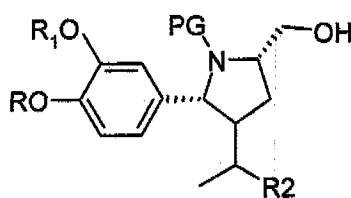
19. Un compuesto de la Reivindicación 18 que tiene la estructura de Fórmula VIIIA



(VIIIA)

20. Un compuesto de la Reivindicación 18 con el nombre de 2-etil éster de 1-tert-butyl éster del ácido (2S,4S,5R)-4-isopropil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

21. Un proceso para la manufactura de un compuesto de Fórmula IX



(IX)

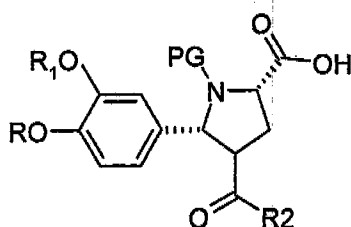
donde R y R₁ son como se definen para un compuesto de la Fórmula III en Reivindicaciones 1 a 3;

R₂ es como se define para un compuesto de la Fórmula IV según las Reivindicaciones 5 a 8; y

PG es como se define en las Reivindicaciones 9 a 12 o una sal del mismo;

donde dicha manufactura comprende la reducción de un grupo éster de un compuesto de la Fórmula VIII, como se define en las Reivindicaciones 18 a 20, hasta un alcohol.

22. Un proceso para la manufactura de un compuesto de Fórmula XII



(XII)

donde R y R₁ son como se definen para un compuesto de la Fórmula III según las Reivindicaciones 1 a 3;

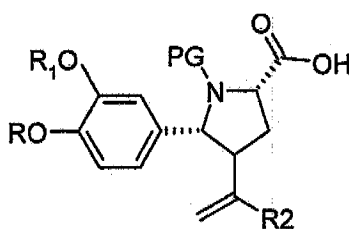
R₂ es como se define para un compuesto de la Fórmula IV según las Reivindicaciones 5 a 8; y

PG es como se define en las Reivindicaciones 9 a 12;

donde dicha manufactura comprende la hidrólisis de un grupo éster de un compuesto de la Fórmula VI, como se define en las Reivindicaciones 10 a 12, hasta un ácido.

23. Un proceso para la manufactura de un compuesto de Fórmula XIII

346
346
Vb



(XIII)

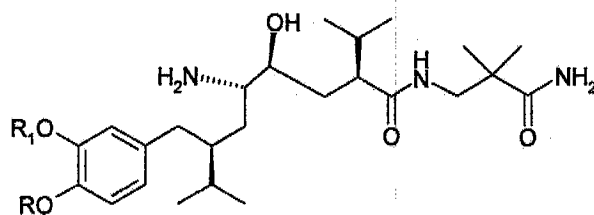
donde R y R₁ son como se definen para un compuesto de la Fórmula III según las Reivindicaciones 1 a 3;

R₂ es como se define para un compuesto de la Fórmula IV según las Reivindicaciones 5 a 8; y

PG es como se define en las Reivindicaciones 9 a 12,

donde dicha manufactura comprende la hidrólisis de un grupo éster de un compuesto de la Fórmula VII como se define en las Reivindicaciones 14 a 16 en un ácido.

24. Un proceso para la manufactura de un compuesto de la Fórmula XXIII,



(XXIII)

donde R y R₁ son como se define para un compuesto de la Fórmula III según las Reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, que comprende una o más de los siguientes pasos individualmente o en cualquier combinación:

- la manufactura de un compuesto de la Fórmula III de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal del mismo;
- la manufactura de Un compuesto de la Fórmula IV de acuerdo con la Reivindicación 5, o una sal del mismo;
- la manufactura de un compuesto de Fórmula VI de acuerdo con la Reivindicación 9, o una sal del mismo;
- la manufactura de un compuesto de Fórmula VII de acuerdo con la Reivindicación 13, o una sal del mismo,

347
347
17

- la manufactura de un compuesto de Fórmula VIII de acuerdo con la Reivindicación 17, o una sal del mismo, y

- la manufactura de un compuesto de la Fórmula IX de acuerdo con la Reivindicación 21, o una sal del mismo.

25. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 24, que comprende los pasos de:

- la manufactura de un compuesto de la Fórmula III de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal del mismo, y /o

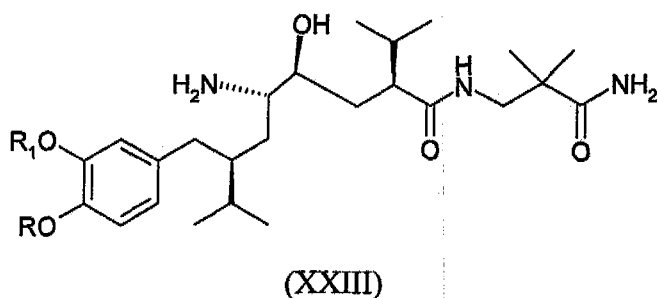
- la manufactura de un compuesto de la Fórmula IV de acuerdo con la Reivindicación 5, o una sal del mismo.

26. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 24, que comprende los pasos de:

- la manufactura de un compuesto de la Fórmula IV de acuerdo con la Reivindicación 5, o una sal del mismo, y /o

- la manufactura de un compuesto de Fórmula VII de acuerdo con la Reivindicación 13, o una sal del mismo.

27. Un proceso para la manufactura o un compuesto de la Fórmula XXIII,



donde R y R₁ son como se definen para un compuesto de la Fórmula III según las Reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, que comprende uno o más de los siguientes pasos individuales o en cualquier combinación:

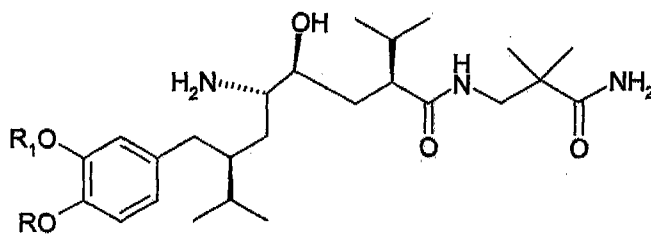
- la manufactura de un compuesto de la Fórmula III de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal del mismo,

- la manufactura de un compuesto de la Fórmula IV de acuerdo con la Reivindicación 5, o una sal del mismo,

3/198
348
18

- la manufactura de un compuesto de Fórmula VI de acuerdo con la Reivindicación 9, o una sal del mismo, y
- la manufactura de un compuesto de la Fórmula XII de acuerdo con la Reivindicación 22, o una sal del mismo

28. Un proceso para la manufactura de un compuesto de la Fórmula XXIII,



(XXIII)

donde R y R₁ son como se define para un compuesto de la Fórmula III según las Reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, que comprende uno o más de los siguientes pasos individuales o en cualquier combinación:

- la manufactura de un compuesto de la Fórmula III de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal del mismo,
- la manufactura de Un compuesto de la Fórmula IV de acuerdo con la Reivindicación 5, o una sal del mismo,
- la manufactura de un compuesto de Fórmula VI de acuerdo con la Reivindicación 9, o una sal del mismo,
- la manufactura de un compuesto de Fórmula VII de acuerdo con la Reivindicación 13, o una sal del mismo, y
- la manufactura de un compuesto de la Fórmula XIII de acuerdo con la Reivindicación 23, o una sal del mismo.

349
349

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS R. OLARTE

ASUNTO Radicación 08-031016
 Trámite 11
 Evento 378
 Actuación 519
 Oficio
 Folios 5

009269

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad

Vía Nacional

Vía PCT (Fase Nacional)



Capítulo I

Capítulo II



No. Solicitud Internacional

PCT/EP2006/009323

Fecha de Presentación Internacional

26/Septiembre/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 97 a 199	28/Marzo/2008
Reivindicaciones:	Folios 200 a 213	28/Marzo/2008
	Folios 337 a 348	26/Mayo/2010
Oposiciones:	Folios 284 a 330	Gynopharm S.A 28/Octubre/2009
Respuesta del solicitante:	Folios 331 a 335	26/Mayo/2010
Prioridad:	GB 0519764.5	28/Septiembre/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: "SINTESIS DE INHIBIDORES DE RENINA QUE INVOLUCRA

Expediente 08-31016

1er Art 45

UNA REACCION DE CICLOADICION

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar rutas sintéticas más cortas que las conocidas para producir inhibidores de renina.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una reacción de ciclo adición partiendo de un compuesto carbonílico alfa-beta insaturado y una imina producida por reacción entre un derivado de benzaldehído y una glicina.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C 07 D 207/16 // C 07 C 251/24 // C 07 C 237/22

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El capítulo reivindicatorio no es claro ya que no se especifican las condiciones de reacción en que se deben llevar a cabo los procesos mencionados.

El capítulo reivindicatorio no es claro porque las expresiones: "preferentemente", "tal como", "en especial" y "especialmente" precediendo una característica no son limitativas, porque hacen opcional a la característica y no limitan el alcance de la materia que se desea proteger. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.

La reivindicación 1 no es concisa porque los términos alquilo, alcoxialquilo, aralquilo a los cuales no se le definen el número de átomos de carbono que los conforman por lo que se obtendrían un número indefinido de compuestos, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Se sugiere restringir la reivindicación a los compuestos mencionados en los ejemplos.

La reivindicación 4 indica el uso que puede darse al compuesto de fórmula III aunque la reivindicación este encabezada en términos de un proceso. Este compuesto ya esta contemplado en la reivindicación 2. Se sugiere eliminar esta reivindicación del pliego reivindicatorio.

La Reivindicación 7 no es clara porque el solicitante aclara al presentar el capítulo reivindicatorio modificado que el compuesto divulgado en esta reivindicación (reivindicación 6 del capítulo reivindicatorio original) y que referencia al compuesto de formula VIA realmente corresponde al compuesto de formula IVA tal como aparece divulgado en el folio 106 en la descripción; Sin embargo en el capítulo reivindicatorio modificado nuevamente se reporta este compuesto como compuesto VIA.

5. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La Solicitud no cumple con el Requisito de Unidad de Invención porque se refiere a 8 Grupos Inventivos.

Los Grupos Inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

1. Compuestos de formula III y procesos para prepararlos (reivindicaciones 1-3)
2. Compuestos de formula IV y VI y procesos para prepararlos (reivindicaciones 5-12)
3. Compuestos de formula VII y procesos para prepararlos (reivindicaciones 13-16)
4. Compuestos de formula VIII y procesos para prepararlos (reivindicaciones 17-20)
5. Proceso para preparar compuestos de formula IX (reivindicación 21)
6. Proceso para preparar compuestos de formula XII (reivindicación 22)
7. Proceso para preparar compuestos de formula XIII (reivindicación 23)
8. Proceso para preparar compuestos de formula XXIII (reivindicaciones 24-28)

Se considera que los grupos inventivos no presentan un concepto inventivo general ya que no presentan una estructura química común, de esta forma los compuestos de formula III no presentan anillos heterocíclicos en su estructura, los compuestos de formula (IV y VI), VII, VIII, IX, XII y XIII presentan un anillo nitrogenado de cinco miembros y los compuestos de formula XXIII presentan un grupo $C=O-NH-CH_2-CH-C=O-NH$. Los compuestos de formula (IV y VI), VII, VIII, IX, XII y XIII presentan diferencias en su estructura según se trate de compuestos carbonílicos u olefinas o según correspondan a un éster, un ácido carboxílico o un alcohol.

Se sugiere presentar las Solicitudes Divisionales que considere necesarias, ó limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones

6. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Gynopharm S.A

Dice el oponente que esta solicitud pretende obtener patente para un procedimiento de síntesis ya comprendido en la técnica por lo cual presenta los siguientes documentos

D1: **Ayerbe M. et al:** "Stereocontrolled synthesis of highly substituted proline esters via (3+2) cycloaddition between N-metalated azomethine ylides and nitroalkenes. Origins of the metal effect on the stereochemical outcome", Journal of Organic Chemistry, vol.63, 1998, pages 1795-1805.

D2: **Hanessian, Stephe et al:** "The power of visual imagery in synthesis planning. Stereocontrolled Approaches to CGP-60536B, a potent rennin inhibitor". Journal of Organic Chemistry, 67(12), 2002, 4261-4274.

Argumenta el oponente que el documento D1 revela el procedimiento general de una imina a partir de un éster de un ácido metil amino y una amina y que el documento D2 revela dos estrategias hacia la síntesis estereocontrolada del compuesto: ácido 8-aril-3-hidroxi-4-amino-2,7-diisopropilooctanoico, con centros estereogénicos predeterminados de manera que D1, guarda relación con un potente inhibidor de renina, por lo cual cualquier persona versada en la materia puede llegar de manera

evidente, combinando la materia revelada en la anterioridad D2 con lo indicado en el documento D1, para llegar a definir la síntesis de inhibidores de renina que involucra una reacción de ciclo adición, conforme se describe en el presente capítulo reivindicatorio y que por lo tanto la solicitud carece de nivel inventivo.

Respuestas del Solicitante

Responde el solicitante que las iminas reveladas en el documento D1 no contienen los sustituyente OR¹ y OR que obligatoriamente deben estar presentes en los compuestos de formula III de la solicitud y que constituyen el reactivo de partida del proceso de la invención y que el objeto de D1 es el estudio del efecto metálico y de los aditivos en la estereoquímica de los productos obtenidos por reacciones de ciclo adición pero que no revela que tipo de intermediarios permitirían reducir los pasos sintéticos en la síntesis de inhibidores de renina.

Manifiesta igualmente que D2 revela la síntesis de ciertos ácidos 8-arilo-3-hidroxi-4-amino-2,7-diisopropilooctanoicos con centros estereogenicos determinados pero que los intermediarios revelados no contienen un grupo fenilo donde dicho fenilo se encuentre sustituido por dos grupos alcoxi, tal como se requiere en los procesos reivindicados.

Sostiene que los documentos D1 y D2 no enseñan que los compuestos de formula III de la solicitud podrían ser útiles en la preparación de inhibidores de renina y que no indican que estos compuestos podrían hacerse reaccionar con compuestos carbonílicos alfa, beta insaturados de formula V para preparar compuestos de formula IV los cuales a su vez puedan ser usados en la manufactura de compuestos inhibidores de renina.

Argumenta que el problema a solucionar con la invención es proporcionar una alternativa a los procesos para la síntesis de un compuesto de formula XXIII cuya secuencia de pasos propuesta no son revelados o siquiera sugeridos en el estado de la técnica y que un químico no puede determinar a priori cual de todos los mecanismos disponibles teóricamente pueden funcionar efectivamente, o cual va a proporcionar un mejor rendimiento, producir menos productos indeseables y ser mas costo-efectivos sin necesidad de efectuar experimentación exhaustiva y que el estado de la técnica no proveía indicación de cuales parámetros o intermediarios eran críticos o no brindaba orientación de cual de las muchas elecciones posibles sería exitosa.

Respuesta del Examinador Técnico

El solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio el cual se acepta por no corresponder a una ampliación del tema.

El documento D1 presenta un proceso para obtener iminas a partir del clorhidrato del éster del ácido amino metil correspondiente pero no menciona ninguna reacción entre el benzaldehído y la glicina. Esta imina obtenida no contiene los sustituyentes alcoxi y alcoxiálquilo reivindicados en la solicitud.

Las rutas sintéticas presentadas en el documento D2 mencionadas por el oponente no corresponden a los pasos o a los intermediarios reivindicados en la solicitud.

Los documentos no divulgan o sugieren la reacción de compuestos de fórmula III con compuestos carbonílicos alfa-beta insaturados

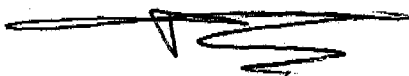
Los documentos presentados en la Oposición no desvirtúan el Nivel Inventivo del objeto de esta solicitud; por lo cual no se considerarán dentro del Examen de Patentabilidad.

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: Septiembre 28 de 2005, y no se encontraron documentos que anticipan el objeto de esta solicitud

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 10 JUN 2011

Elaborado por: Rodolfo Cadena Amaya
Revisado por: Gloria Jacqueline Alfonso

OK

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 56059

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/ 08-31016

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26
del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el día 28 de marzo de 2008 con el N° 08-031016-00000-0000, por la sociedad NOVARTIS AG., a través de apoderado, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "SÍNTESIS DE INHIBIDORES DE RENINA QUE INVOLUCRA UNA REACCIÓN DE CICLOADICIÓN", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2006/009323 del 26 de septiembre de 2006.

SEGUNDO: Que de conformidad con lo dispuesto en el artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) y la regla 51bis del Reglamento, que facultan a la Superintendencia sobre la aplicación de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se efectuó el examen de forma a la solicitud, de acuerdo con lo previsto en el artículo 38 de la mencionada Decisión andina.

TERCERO: Que efectuado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 606 del 31 de julio de 2009.

CUARTO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el día 28 de octubre de 2009 con el número 08-031016-00004-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, a la doctora Cielo Ángela Peña Rodríguez, en su calidad de apoderada de GYNOPHARM S.A.; presentó oposición fundamentada, la cuál cumplió los requisitos formales previstos por la normativa andina. (Folios 284 a 329).

QUINTO: Que mediante oficio N° 2589 del 26 de febrero de 2010 se corrió traslado de los documentos de oposición al solicitante, por el término de sesenta días para que se pronunciara al respecto, quien mediante escrito radicado con el número 08-031016-00006-0000 del 26 de mayo de 2010, dio respuesta a la oposición referenciada en el considerando precedente.

SEXTO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el día 28 de

Página 1 de 3

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 56059

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/ 08-31016

octubre de 2009, el solicitante presentó petición de examen de patentabilidad, en los términos establecidos en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

SÉPTIMO: Que el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: *"Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación. Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales. (...) Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente"*

OCTAVO: Que de conformidad con lo dispuesto en el artículo 45 antes mencionado, se realizó el examen de fondo y se requirió al solicitante mediante Oficio No. 9269, notificado el 1 de junio de 2012, para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas en cuanto a falta de claridad y concisión de las reivindicaciones, y carencia de unidad de invención, de acuerdo con las exigencias de los artículos 25 y 30 de la Decisión 486.

Transcurrido el plazo establecido no se dio respuesta al requerimiento y sugerencias arriba indicados.

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención titulada "SÍNTESIS DE INHIBIDORES DE RENINA QUE INVOLUCRA UNA REACCIÓN DE CICLOADICIÓN", que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución al doctor Carlos Reinaldo Olarte García, en su calidad de apoderado de NOVARTIS AG., y a la doctora Cielo Ángela Peña Rodríguez, en su calidad de apoderada de GYNOPHARM S.A., sociedad opositora, o a quienes hagan sus veces, entregándoles copia de la misma y advirtiéndoles que contra ella procede el recurso

Página 2 de 3

Al contestar favor indique el número
de radicación que se indica a continuación:
Cod Verificación: 1553826233

S Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel 5737020
Call Center 5920400. Línea gratuita Nacional 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 56059

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/ 08-31016

de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE
Dada en Bogotá, D.C., el 26 Sep 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSE MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctor
CARLOS REINALDO OLARTE GARCÍA
office@olartemoure.com

Doctora
CIELO ÁNGELA PEÑA RODRÍGUEZ
negocios@optimun-co.com

Elaboró: Juan Carlos Chaparro Velez
Revisó: Carlos Daniel Lemus Giraldo
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Apróbó: Jose Luis Londoño Fernandez

Certifica que la Resolución 56059 de fecha 26/09/2012
fue notificado mediante pagina web P1 número 439
fijado el 02/10/2012 y desfilado el 02/11/2012

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
EL SECRETARIO GENERAL