

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN No:82237**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/13-252979

**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 24 de octubre de 2013, con el N° 13-252979-00000-0000, por (el) (los) la(s) sociedad(es) Novartis AG, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "PROCESOS PARA LA ELABORACIÓN DE DEPSIPÉPTIDOS MACROCÍCLICOS Y NUEVOS INTERMEDIARIOS", que corresponde a la solicitud internacional PCT/IB2012/051977 del 19 de abril de 2012.

**SEGUNDO:** Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 680 el 29 de noviembre de 2013, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

**TERCERO:** Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 15227, notificado por fijación en lista el 16 de diciembre de 2014, se requirió a (el) (los) (las) solicitante(s) en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

**CUARTO:** Que (el) (los) la(s) solicitante(s) mediante escrito radicado bajo el N° 13-252979-00004-0000 el 11 de marzo de 2015, respondió (respondieron) oportunamente el requerimiento formulado y presenta(n) nueva(s) reivindicación(es) 1 a 18 que reemplaza(n) la(s) originalmente presentada(s), atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486. Adicionalmente, presenta la solicitud divisional radicada bajo el N° 15-065629-00000-0000, el 20 de marzo de 2015, la cual será estudiada en trámite independiente y decidida en el respectivo expediente.

Por otro lado, la(s) nueva(s) reivindicación(es) 1 a 18 no son claras ni, concisas de acuerdo con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 porque:

La reivindicación 1 no se encuentra totalmente soportada en la descripción porque la descripción solo soporta la obtención del depsipéptido donde:

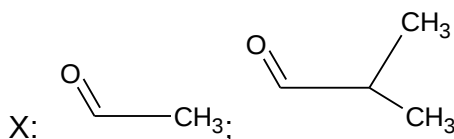
A<sub>1</sub>: Glutamina

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN No:82237**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/13-252979



R<sup>2</sup>: metilo

R<sup>3</sup>: Cadena lateral de leucina

R<sup>5</sup>: Cadena lateral de isoleucina o cadena lateral de fenilalanina

R<sup>6</sup>: Cadena lateral de tirosina

R<sup>7</sup>: Cadena lateral de isoleucina o cadena lateral de valina

Y: metilo

La reivindicación 1 no es concisa porque no establece la cantidad de carbonos del grupo acilo en la definición de X.

La reivindicación 1 no es concisa, ni se encuentra enteramente soportada en la descripción porque la descripción solo soporta la obtención de compuestos donde R<sup>3</sup> es leucina, y el término “en especial” no limita la reivindicación a solo el aminoácido leucina soportado en la descripción.

La reivindicación 1 no es concisa porque no establece claramente cómo se realiza la desprotección selectiva del compuesto de fórmula II para llegar al compuesto de la fórmula III, no establece cual es el grupo protector, cuales son los grupos funcionales que se protegen ni los grupos protectores de los mismos, como se realiza la oxidación del compuesto de fórmula III para llegar al compuesto de fórmula IV, y cómo se remueven los grupos protectores restantes. Los ejemplos soportan:

**Grupo protector:** difenil-silil-oxi-propil

**Desprotección del compuesto de fórmula II:** Por reacción de (S)-N<sup>1</sup>-((3S,6S,9S,12S,15S,18S,19R)-6-(4-terbutoxi)-bencil)-3,9-di-((S)-sec-butil-12-(3-(terbutil-difenil-silil)-oxi)-propil)-15-isobutil-7,19-dimetil-2,5,8,11,14,17-hexaoxo-1-oxa-4,7,10,13,16-pentaazaciclon-onadecan-18-il)-2-isobutiramido-N<sup>5</sup>-tritol-pentandiamida con Et<sub>3</sub>N(HF)<sub>3</sub> en tetrahidrofurano o una mezcla de tetrahidrofurano y metil-éter de terbutilo; o la des-sililación del compuesto (S)-2-acetamido-N<sup>1</sup>-((3S,6S,9S,12S,15S,18S,19R)-9-bencil-6-(4-(terbutoxi)-bencil)-12-(3-(hidroxi)-propil)-15-isobutil-3-isopropil-7,19-dimetil-2,5,8,11,14,17-hexaoxo-1-oxa-4,7,10,13,16-pentaazaciclo-nonadecan-18-il)-N<sup>5</sup>-tritol-pentan-diamida en las mismas condiciones ya mencionadas

**Grupos funcionales que se protegen:** La amida de A<sub>1</sub> y el OH de R<sub>6</sub>

**Grupos protectores de los grupos protectores:**

- De la amida de A<sub>1</sub>: Trifenilmetil o tritol
- Del OH de R<sub>6</sub>: terbutoxi

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN No:82237**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/13-252979

**Oxidación del compuesto de fórmula III y remoción de grupos protectores restantes:** Por reacción de (S) -N<sup>1</sup>-((3S,6S,9S,12S,15S,18S,19R)-6-(4-terbutoxi)-bencil)-3,9-di-((S)-sec-butil-15-isobutil-7,19-dimetil-2,5,8,11,14,17-hexaoxo-12-(3-oxopropil)-1-oxa-4,7,10,13,16-penta azaciclónonadecan-18-il)-2-isobutiramido-N<sup>5</sup>-tritol-pentan-diamida con 1-óxido de 1-hidroxi-1,2-benzodioxol-3(1H)-ona (IBX) **en una mezcla de tetrahidrofurano, y sulfóxido de dimetilo**; y posterior reacción de (S)-N1-((2S,5S,8S,11R,12S,15S,18S,21R)-2,8-di-(S)-sec-butil-21-hidroxi -5-(4-hidroxi-bencil)-15-isobutil-4,11-dimetil -3,6,9,13,16,22-hexaoxo-10-oxa-1,4,7,14,17-penta-azabiciclo-[16.3.1]-docosan-12-il)-2-isobutiramido-pentano-diamida con ácido trifluoro-acético en dicloro-metano a 0°C (la síntesis del compuesto nostopeptina BN920 se realiza en condiciones similares).

La reivindicación 1 no es clara, ni concisa, porque establece que el proceso comprende una etapa de convertir un análogo deshidratado de un compuesto de la fórmula I en el compuesto correspondiente de la fórmula I, pero no establece cómo se lleva a cabo dicha etapa. Adicionalmente, la palabra “análogo” podría generar confusión a la hora de determinar el alcance de la solicitud por lo cual sería mejor referirse simplemente a un deshidrato de un compuesto de la fórmula (I). Por otro lado, la solicitud divisional 15-065629-00000-0000 reclama un proceso para convertir un deshidrato de un compuesto de la fórmula (I) en un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, por lo cual la presente solicitud se encuentra compartiendo materia con la solicitud divisional mencionada.

La reivindicación 2 no es clara, ni concisa, porque señala que la síntesis del compuesto de fórmula IV se realiza mediante una combinación de síntesis de péptidos en fase sólida y síntesis en fase de solución a partir de los aminoácidos de partida y precursores de cadena lateral correspondientes, sin establecer claramente cómo se llevan a cabo cada una de las etapas de la síntesis, no se establece cuáles son los aminoácidos de partida, ni cuáles son los precursores de cadena lateral correspondientes de acuerdo a lo soportado en la descripción.

La reivindicación 3 no cuenta con soporte descriptivo, porque no se encuentra en la descripción se presente algún ejemplo en el que la etapa reclamada se lleve a cabo.

La reivindicación 4 no es clara, ni concisa porque no establece claramente cuáles son las condiciones de reacción que permiten la formación de un enlace de amida a partir del grupo amino y el grupo carboxilo.

La reivindicación 5 no es concisa porque no establece cómo se obtiene el compuesto de fórmula VIII usando la síntesis de péptidos en fase sólida y la subsiguiente disociación a partir de la fase sólida empleada.

La reivindicación 6 no es clara porque no establece cuáles son las posibilidades de enlazadores disociables de acuerdo a lo soportado en la descripción. La frase “o un

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN No:82237**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/13-252979

derivado reactivo de este aminoácido” puede incluir una cantidad indeterminada de posibilidades. La reivindicación no menciona cuales son posibilidades de resinas incluidas de acuerdo a lo soportado en la descripción, ni establece un rango de valores posibles para n.

La reivindicación 7 no es clara, ni concisa porque no establece claramente cuáles son las condiciones de reacción que permiten la formación de un enlace de amida a partir del grupo amino y el grupo carboxilo.

La reivindicación 8 no es concisa porque no establece las posibilidades de enlazador disociable, de resina sólida, un rango de posibles valor de n, y las posibilidades de grupo protector Prot\*\* de acuerdo a lo soportado en la descriptivo. La reivindicación no es concisa porque no establece como se re realiza la remoción del grupo protector Prot\*\*, ni la remoción del compuesto de fórmula XXV de la resina.

La reivindicación 9 no es concisa porque la frase “o un derivado activado de este aminoácido” cubre una cantidad indeterminada de compuestos no soportada en la descripción y no permite determinar el alcance de la solicitud. Adicionalmente, la reivindicación no establece las posibilidades para el enlazador disociable L, la resina sólida y un rango de posibilidades para n.

Las reivindicaciones 12 – 15 no son concisas porque la frase “o un derivado activado de este aminoácido” cubre una cantidad indeterminada de compuestos no soportada en la descripción y no permite determinar el alcance de la solicitud. Adicionalmente, las reivindicaciones no establecen las posibilidades para el enlazador disociable L, la resina sólida y el grupo protector Prot\*\*\*, y un rango de posibilidades para n. Las reivindicaciones tampoco establecen como se puede disociar el grupo protector.

**QUINTO:** Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*

**SEXTO:** Que la(s) reivindicación(es) 1 a 18, no cumple(n) con el requisito de nivel inventivo, Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

**6.1. Objeto de la invención.**

El problema técnico consiste en la necesidad de suministrar procesos de obtención de depsipéptidos cíclicos de la fórmula (I) con un mayor rendimiento y/o con buena pureza.

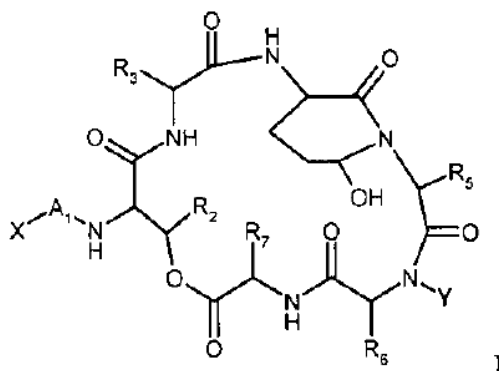
Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un método o proceso para la preparación de un compuesto de depsipéptido cíclico de la fórmula I:

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN No:82237**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/13-252979



**6.2 Determinación del estado de la técnica.**

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 20 de abril de 2011, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad.

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 Publicación |
|------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1   | Tetrahedron 61 (2005) 1459–1480    | Synthetic studies of the cyclic depsipeptides bearing the 3-amino-6-hydroxy-2-piperidone (Ahp) unit. Total synthesis of the proposed structure of micropeptin T-20 | 7/Febrero/2005       |
| D2   | WO2009024527                       | Cyclic depsipeptides                                                                                                                                               | 26/Febrero/2009      |
| D3   | Chem. Commun., 2010, 46, 8857–8859 | Solid phase total synthesis of the 3-amino-6-hydroxy-2-piperidone (Ahp) cyclodepsipeptide and protease inhibitor Symplocamide A                                    | 22/Octubre/2010      |

El documento D1 divulga un proceso de síntesis total de un compuesto depsipéptido cíclico que presenta la unidad 3-amino-6-hidroxi-2-piperidona la cual se forma por medio de construcción oxidativa (Resumen).

El documento D2<sup>1</sup> divulga ciclodepsipéptidos de la misma estructura de los ciclodepsipéptidos de la fórmula I de la presente solicitud (Reivs. 1 y 7 y compuesto II) los cuales son producidos por una cepa de Chondromyces (Págs.26 y 27).

El documento D3 divulga la síntesis completa en fase sólida de AHP ciclodepsipéptidos, usando como modelo la Simplocamida A. La anterioridad señala que estudios sintéticos anteriores han demostrado

<sup>1</sup><http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?>

CC=WO&NR=2009024527A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20090226&DB=worldwide.espacenet.com&lo  
cale=en\_EP

REPÚBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:82237

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-252979

que la unidad Ahp se forma espontáneamente a partir de un aldehído glutámico generado dentro del ciclodepsipéptido ensamblado correctamente (Esquema 1, Pág. 8857, col. de izquierda, último Párr.). El documento D3 establece que una ruta de síntesis general, por tanto, podría consistir en una síntesis en fase sólida de la columna vertebral del ciclodepsipéptido, seguido por la regio y quimioselectiva generación de un aldehído glutámico (Pág. 8857, col. de la izquierda, último Párr.), haciendo referencia al documento tetrahedron 61 (2005) 1459–1480, el cual divulga un proceso de obtención de ciclodepsipéptidos, el cual es completamente sintético, donde la unidad 3-amino-6-hidroxi-2-piperidona se forma por una reacción de oxidación con IBX en dimetilsulfóxido (Esquemas 1, 8 y 11). El documento divulga buenos rendimientos tales como 84% y 68% (Pág. 1462, col. de la derecha, segundo Párr.; y Esquema 9).

6.3. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

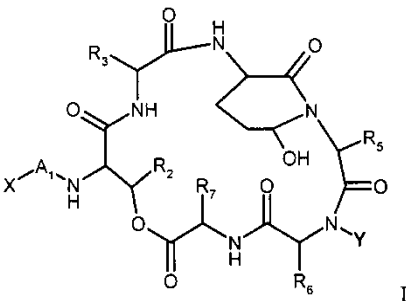
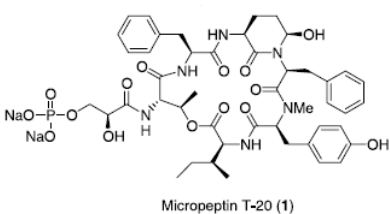
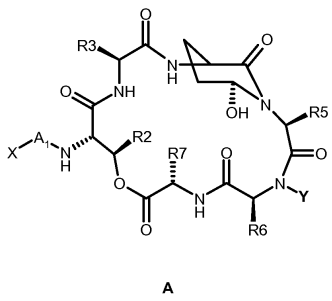
Nivel Inventivo.

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: “Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

En el presente caso, el proceso reclamado(a) en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la(s) reivindicación(es) 1 está(n) referida(s) a: “Un método o proceso para la preparación de un compuesto de depsipéptido cíclico de la fórmula I (...)” (Ver radicado N° 13-252979-00004-0000).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la(s) reivindicación(es) 1, y las reveladas en el (los) documento(s) D1 y D2 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 1

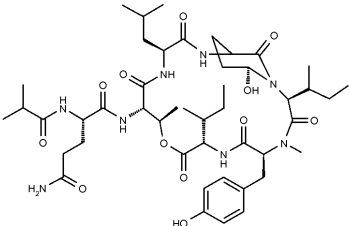
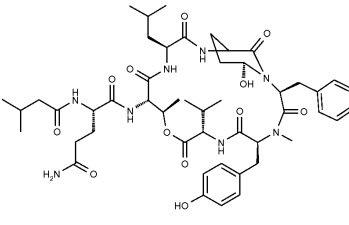
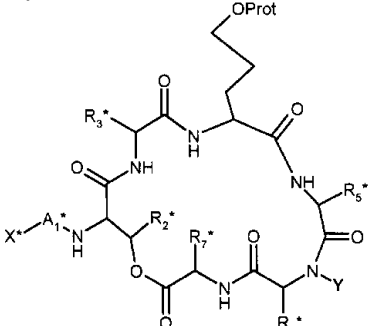
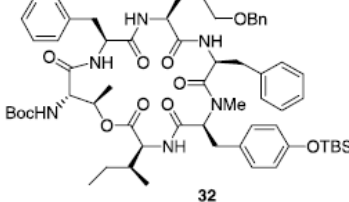
| Características esenciales                                                                                                                                                                                            | D1                                                                                                                                                                                                | D2                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Un método o proceso para la preparación de un compuesto de depsipéptido cíclico de la fórmula I:</p> <div>  <div>I</div> </div> | <p>Proceso para preparar el depsipéptido de la fórmula (1):</p> <div>  <div>Micropeptin T-20 (1)</div> </div> | <p>Proceso para la preparación de un compuesto de depsipéptido cíclico de la fórmula I:</p> <div>  <div>A</div> </div> <p>En donde:</p> |

REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:82237

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-252979

| Características esenciales                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | D1                                                                                                                                                                                           | D2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>En donde:</p> <p>A<sub>1</sub>: Es asparagina o glutamina, y se enlaza en su lado derecho en la fórmula I por medio de un carbonilo con el resto de la molécula.</p> <p>X: Es acilo y se enlaza por medio de un N de A<sub>1</sub></p> <p>R<sub>2</sub>:Metilo</p> <p>R<sub>3</sub>:Es la cadena lateral de un aminoácido en especial de leucina, isoleucina o valina</p> <p>R<sub>5</sub>: Es la cadena lateral de fenilalanina, leucina, isoleucina o valina.</p> <p>R<sub>6</sub>:Es la cadena lateral de tirosina</p> <p>R<sub>7</sub>:Es la cadena lateral de leucina, isoleucina o valina</p> <p>Y:alquilo de 1 a 8 átomos de carbono comprendiendo este método:</p> |                                                                                                                                                                                              | <p>A<sub>1</sub>:Glutamina</p> <p>X: acilo</p> <p>R<sub>2</sub>: Cadena lateral de un aminoácido en especial treonina</p> <p>R<sub>3</sub>: Cadena lateral de leucina</p> <p>R<sub>5</sub>:Es la cadena lateral de un aminoácido isoleucina o valina</p> <p>R<sub>6</sub>: Es la cadena lateral de tirosina</p> <p>R<sub>7</sub>:Es la cadena lateral de isoleucina</p> <p>Y: hidrógeno o metilo, en particular metilo (Reivs. 1 y 7).</p> <p>Ejemplo:</p>  <p>Formula (II)</p> <p>(Pág. 25)</p>  <p>Formula (VIII)</p> <p>(Pág. 26).</p> |
| <p>Desproteger selectivamente un compuesto de la fórmula II:</p>  <p>II</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>Desproteger selectivamente un compuesto de la fórmula 32:</p>  <p>32</p> <p>(Pág. 1464, Esquema 8)</p> | <p>El péptido de la fórmula (II) puede ser producido por una cepa de Chondromyces crocatus (DSM19329) (Pág. 26)</p> <p>El péptido de la fórmula (VIII) puede ser producido por una cepa de Chondromyces robustus (DSM19330) (Pág. 27).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

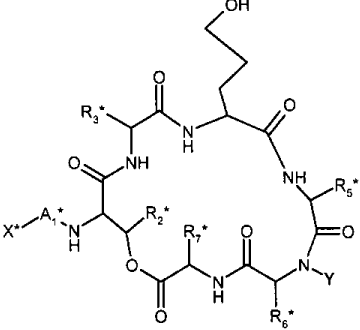
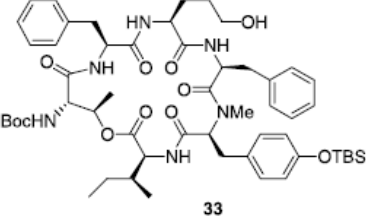
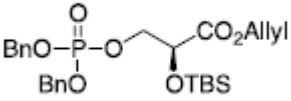
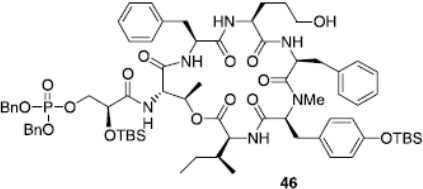
REPÚBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:82237

Por la cual se deniega una patente de invención

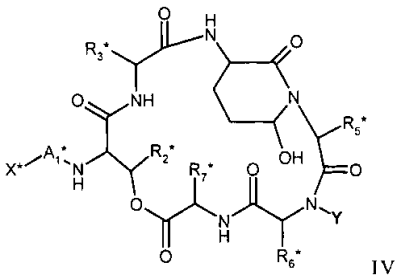
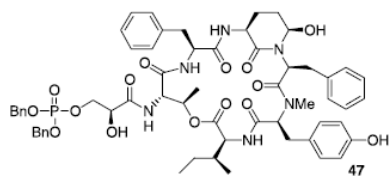
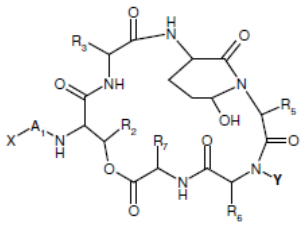
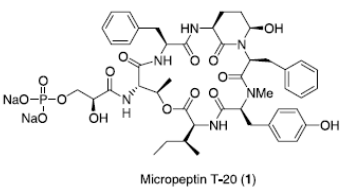
Rad. PCT/13-252979

| Características esenciales                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | D1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | D2 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <p>En donde Prot es un grupo protector.</p> <p>Y es como se define para un compuesto de la fórmula I, y X*, A1*, R2*, R3*, R5*, R6*, y R7* corresponden a X, A1, R2, R3, R5, R6, y R7 en la fórmula I, respectivamente, pero con la condición de que los grupos funcionales reactivos sobre estas fracciones están presentes en una forma protegida cuando menos si podrían participar en reacciones secundarias indeseadas.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |
| <p>Para dar como resultado un compuesto de la fórmula III:</p>  <p>III</p> <p>en donde X*, A1*, R2*, R3*, R5*, R6*, y R7* tienen los significados definidos anteriormente,</p>                                                                                                                                                                | <p>Para dar como resultado un compuesto de la fórmula 33:</p>  <p>33</p> <p>El cual se hace reacción con:</p>  <p>en presencia de (PPh3)4Pd, morfolina y THF para obtener el compuesto de fórmula:</p>  <p>46</p> <p>(Pág. 1467, esquema 11)</p> |    |
| <p>Hacer reaccionar el grupo hidroxilo libre bajo condiciones de oxidación para formar un compuesto de la</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>Hacer reaccionar el grupo hidroxilo libre bajo condiciones de oxidación para formar un compuesto de la</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN No:82237**  
*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/13-252979

| Características esenciales                                                                                                                                                                                          | D1                                                                                                                                                                                                                                                  | D2 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <p>fórmula IV:</p>  <p>IV</p>                                                                                                      | <p>fórmula:</p>  <p>(Pág. 1467, esquema 11)</p>                                                                                                                    |    |
| <p>Y remover los grupos protectores restantes para proporcionar un compuesto de la fórmula I, o una sal del mismo.</p>  <p>I</p> | <p>Y remover los grupos protectores restantes para proporcionar un compuesto de la fórmula (1):</p>  <p>Micropeptin T-20 (1)</p> <p>(Pág. 1467, esquema 11).</p> |    |

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque:

El documento D2 enseña ciclodepsipéptidos de la misma estructura de los ciclodepsipéptidos de la fórmula I de la presente solicitud (Reivs. 1 y 7 y compuesto II) los cuales son producidos por una cepa de Chondromyces (Págs.26 y 27).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el método de obtención de los ciclodepsipéptidos del documento D2 consiste en que los ciclodepsipéptidos de la anterioridad son producidos por cepas de Chondromyces (Págs.26 y 27) y en la presente solicitud son obtenidos por métodos sintéticos.

El efecto que logra el incluir esta característica según lo establecido en la descripción es que permite obtener un mayor rendimiento y mayor pureza.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se

REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:82237

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-252979

puede formular así: “cómo modificar el procedimiento de obtención de los ciclodepsipéptidos divulgados en el documento D2 para llegar a un procedimiento que permita obtener un mayor rendimiento”.

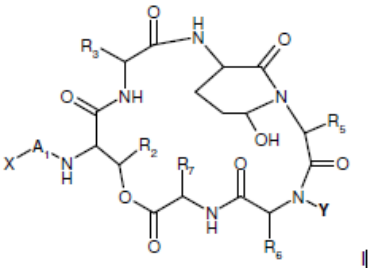
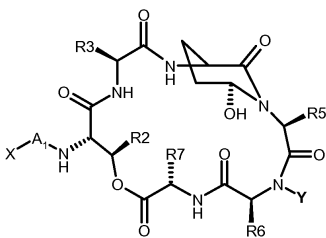
Sin embargo, el documento D1 divulga un proceso de obtención de ciclodepsipéptidos, el cual es completamente sintético, donde la unidad 3-amino-6-hidroxi-2-piperidona se forma por una reacción de oxidación con IBX en dimetilsulfóxido (Esquemas 1, 8 y 11). El documento divulga buenos rendimientos tales como 84% y 68% (Pág. 1462, col. de la derecha, segundo Párr.; y Esquema 9).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, interesada en obtener un proceso de síntesis de mayor rendimiento y pureza al divulgado en el documento D2 para la síntesis de ciclodepsipéptidos se vería motivada por la información divulgada en el documento D1 a usar un método completamente sintético como el divulgado en dicha anterioridad, con la expectativa razonable de obtener buenos rendimientos. Por lo cual el objeto de la reivindicación se considera obvio.

Conclusión:

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18), de la misma forma que sus reivindicaciones dependientes 2 – 16. Los compuestos intermediarios de las reivindicaciones 17 y 18 no son inventivos porque no hacen inventivo al proceso de la reivindicación 1.

NIVEL INVENTIVO FRENTE A LOS DOCUMENTO D2 Y D3

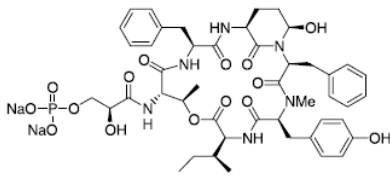
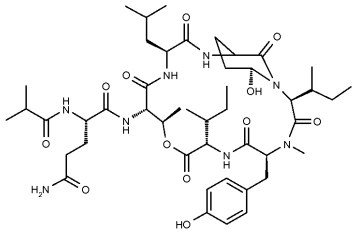
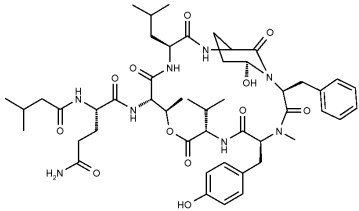
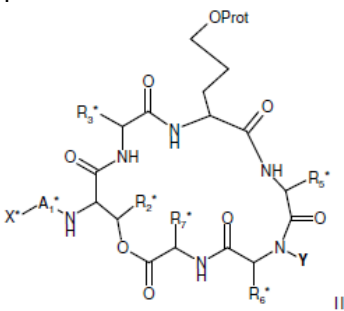
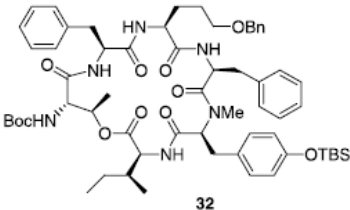
| Características esenciales                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | D3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | D2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Un método o proceso para la preparación de un compuesto de depsipéptido cíclico de la fórmula I:</p>  <p>En donde:<br/>A<sub>1</sub>: Fracción bivalente de un aminoácido, en especial glutamina o hidroxi-alcanoílo de 1 a 8 átomos de carbono fosforilado.<br/>X: Está ausente</p> | <p>Divulga la síntesis completa en fase sólida de AHP ciclodepsipéptidos, usando como modelo la Simplocamida A. La anterioridad señala que estudios sintéticos anteriores han demostrado que la unidad AHP se forma espontáneamente a partir de un aldehído glutámico generado dentro del ciclodepsipéptido ensamblado correctamente (Esquema 1). La anterioridad señala que una ruta de síntesis general, por tanto, podría consistir en una síntesis en fase sólida de la columna vertebral del ciclodepsipéptido, seguido por la regio y quimioselectiva generación de un aldehído glutámico (Pág. 8857, col. de la izquierda, último Párr.), haciendo referencia al documento tetrahedron 61 (2005) 1459–1480, el cual divulga un proceso para preparar el</p> | <p>Proceso para la preparación de un compuesto de depsipéptido cíclico de la fórmula I:</p>  <p>En donde:<br/>A<sub>1</sub>: Glutamina<br/>X: acilo<br/>R<sub>2</sub>: Cadena lateral de un aminoácido en especial treonina<br/>R<sub>3</sub>: Cadena lateral de leucina</p> |

REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:82237

Por la cual se deniega una patente de invención

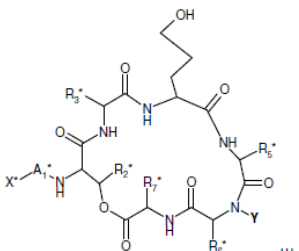
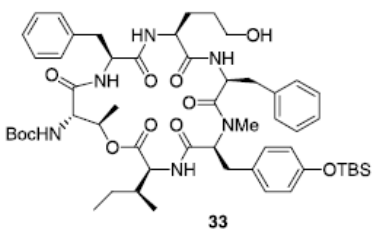
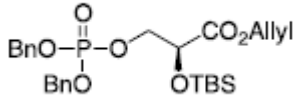
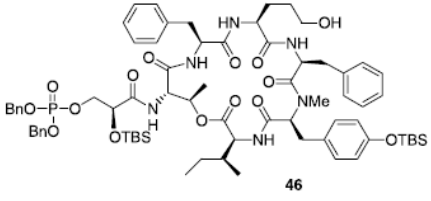
Rad. PCT/13-252979

| Características esenciales                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | D3                                                                                                                                                                                           | D2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>R<sub>2</sub>:Metilo</p> <p>R<sub>3</sub>:Es la cadena lateral de un aminoácido (fenilalanina)</p> <p>R<sub>5</sub>: Es la cadena lateral de un aminoácido, de preferencia de fenilalanina, leucina, isoleucina o valina.</p> <p>R<sub>6</sub>:Es la cadena lateral de tirosina</p> <p>R<sub>7</sub>:Es la cadena lateral de isoleucina</p> <p>Y:alquilo de 1 a 8 átomos de carbono<br/>comprendiendo este método:</p> | <p>depsipéptido de la fórmula (1):</p>  <p>Micropeptin T-20 (1)</p>                                       | <p>R<sub>5</sub>:Es la cadena lateral de un aminoácido isoleucina o valina</p> <p>R<sub>6</sub>: Es la cadena lateral de tirosina</p> <p>R<sub>7</sub>:Es la cadena lateral de isoleucina</p> <p>Y: hidrógeno o metilo, en particular metilo (Reivs. 1 y 7).</p> <p>Ejemplo:</p>  <p>Formula (II)</p> <p>(Pág. 25)</p>  <p>Formula (VIII)</p> <p>(Pág. 26).</p> |
| <p>Desproteger selectivamente un compuesto de la fórmula II:</p>  <p>II</p> <p>En donde Prot es un grupo protector.</p> <p>Y es como se define para un compuesto de la fórmula I , y X*, A1*, R2*, R3*, R5*, R6*, y R7* corresponden a X, A1, R2, R3 , R5,</p>                                                                         | <p>Desproteger selectivamente un compuesto de la fórmula 32:</p>  <p>32</p> <p>(Pág. 1464, Esquema 8)</p> | <p>El péptido de la fórmula (II) puede ser producido por una cepa de Chondromyces crocatus (DSM19329) (Pág. 26)</p> <p>El péptido de la fórmula (VIII) puede ser producido por una cepa de Chondromyces robustus (DSM19330) (Pág. 27).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN No:82237**  
*Por la cual se deniega una patente de invención*

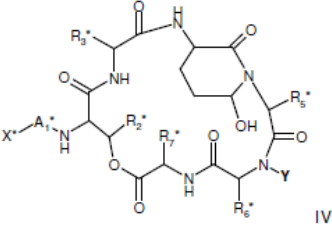
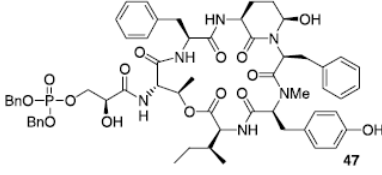
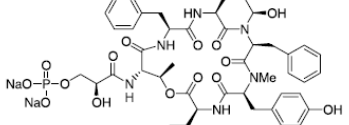
Rad. PCT/13-252979

| Características esenciales                                                                                                                                                                                                                             | D3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | D2 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| R6, y R7 en la fórmula I, respectivamente, pero con la condición de que los grupos funcionales reactivos sobre estas fracciones están presentes en una forma protegida cuando menos si podrían participar en reacciones secundarias indeseadas.        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |    |
| <p>Para dar como resultado un compuesto de la fórmula III:</p>  <p>en donde X*, A1*, R2*, R3*, R5*, R6*, y R7* tienen los significados definidos anteriormente,</p> | <p>Para dar como resultado un compuesto de la fórmula 33:</p>  <p>El cual se hace reacción con:</p>  <p>en presencia de (PPh3)4Pd, morfolina y THF para obtener el compuesto de fórmula:</p>  <p>(Pág. 1467, esquema 11)</p> |    |
| Hacer reaccionar el grupo hidroxilo libre bajo condiciones de oxidación para formar un compuesto de la fórmula IV:                                                                                                                                     | Hacer reaccionar el grupo hidroxilo libre bajo condiciones de oxidación para formar un compuesto de la fórmula:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |    |

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN No:82237**  
*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/13-252979

| Características esenciales                                                                                      | D3                                                                                                                                                                                                                                      | D2 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <br>IV                         | <br>(Pág. 1467, esquema 11)                                                                                                                            |    |
| Y remover los grupos protectores restantes para proporcionar un compuesto de la fórmula I, o una sal del mismo. | Y remover los grupos protectores restantes para proporcionar un compuesto de la fórmula (1):<br><br>Micropeptin T-20 (1)<br>(Pág. 1467, esquema 11). |    |

Los documentos D3 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque:

El documento D2 enseña ciclodepsipéptidos de la misma estructura de los ciclodepsipéptidos de la fórmula I de la presente solicitud (Reivs. 1 y 7 y compuesto II) los cuales son producidos por una cepa de Chondromyces (Págs.26 y 27).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el método de obtención de los ciclodepsipéptidos del documento D2 consiste en que los ciclodepsipéptidos de la anterioridad son producidos por cepas de Chondromyces (Págs.26 y 27) y en la presente solicitud son obtenidos por métodos sintéticos.

El efecto que logra el incluir esta característica según lo establecido en la descripción es que permite obtener un mayor rendimiento y mayor pureza.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el procedimiento de obtención de ciclodepsipéptidos divulgado en el documento D2 para llegar a un procedimiento que permita obtener un mayor rendimiento”.

Sin embargo, el documento D3 divulga la síntesis completa en fase sólida de AHP ciclodepsipéptidos, usando como modelo la Simplicamida A. La anterioridad señala

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN No:82237**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/13-252979

que estudios sintéticos anteriores han demostrado que la unidad Ahp se forma espontáneamente a partir de un aldehído glutámico generado dentro del ciclodepsipéptido ensamblado correctamente (Esquema 1, Pág. 8857, col. de izquierda, último Párr.). El documento D3 establece que una ruta de síntesis general, por tanto, podría consistir en una síntesis en fase sólida de la columna vertebral del ciclodepsipéptido, seguido por la regio y quimioselectiva generación de un aldehído glutámico (Pág. 8857, col. de la izquierda, último Párr.), haciendo referencia al documento tetrahedron 61 (2005) 1459–1480, el cual divulga un proceso de obtención de ciclodepsipéptidos, el cual es completamente sintético, donde la unidad 3-amino-6-hidroxi-2-piperidona se forma por una reacción de oxidación con IBX en dimetilsulfóxido (Esquemas 1, 8 y 11). El documento divulga buenos rendimientos tales como 84% y 68% (Pág. 1462, col. de la derecha, segundo Párr.; y Esquema 9).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, interesada en obtener un proceso de síntesis de mayor rendimiento y pureza al divulgado en el documento D2 para la síntesis de ciclodepsipéptidos se vería motivada por la información divulgada en el documento D3 a usar la síntesis en fase sólida para la obtención del péptido precursor lineal y el método divulgado en el documento Tetrahedron 61 (2005) 1459–1480, citado en el documento D3, para la obtención del AHP ciclodepsipéptido, con la expectativa razonable de obtener buenos rendimientos y porque es una técnica usual<sup>2</sup> en la síntesis de depsipéptidos cíclicos. Por lo cual el objeto de la reivindicación se considera obvio.

**Conclusión:**

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18), de la misma forma que sus reivindicaciones dependientes 2 – 16. Los compuestos intermediarios de las reivindicaciones 17 y 18 no son inventivos porque no hacen inventivo al proceso de la reivindicación 1.

**Respuesta a los argumentos de el) (los) la(s) solicitante(s)**

La solicitante señala que los esquemas de reacción 8 y 11 del documento D1 son totalmente diferentes a la materia reclamada en la reivindicación 1, porque el esquema 8 del documento D1 describe un grupo hidroxil-protector que se remueve en la reacción que se realiza para obtener el compuesto 33 a partir del compuesto 32, seguido por la desprotección del grupo BocHN- y remplazado con una fracción fosforilada; y establece que evidentemente el paso de desprotección del grupo BocHN- y la inclusión de la fracción fosforilada no incluye el método de la presente invención.

Frente al argumento de la solicitante, es oportuno aclarar que en el presente análisis no se usó el documento D1 para anular la novedad del proceso reclamado, ni de los compuestos II y III.

<sup>2</sup> Tetrahedron Letters 47 (2006) 8587–8590. A novel strategy for the solid-phase synthesis of cyclic lipodepsipeptides. Pág. 8588, Col. de la derecha.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN No:82237**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/13-252979

La solicitante argumenta que en la estrategia de la presente solicitud todos los compuestos que intervienen en las etapas de reacción tienen cadena lateral X-A1- y de ser necesario, se realiza la protección X\*-A1\*-, y que por el contrario, la estrategia del documento se refiere a un enfoque diferente, en el cual la cadena lateral de Micropeptin T20 se introduce cuando el grupo protector Bn ya ha sido eliminado, lo cual se puede ver en el esquema 8 del documento D1, donde se observa la conversión del compuesto 32 en el compuesto 33, seguido de reacción con la cadena lateral 3a para llegar finalmente al compuesto 34. La solicitante menciona que aun usando cadenas laterales diferentes, el documento D1 sigue la misma estrategia de remover el grupo protector bencilo de la parte homoserina antes de la introducción de la cadena lateral, y hace referencia al esquema 11 del documento D1, señalando que en dicho esquema el precursor alcohol libre 33 reacciona con la cadena lateral 3b para producir el compuesto 46, y también indica que en el esquema 12 el alcohol precursor 34 reacciona con la cadena lateral 50 para producir el compuesto 51.

Frente al argumento de la solicitante cabe señalar que es claro que en los esquemas 8, 11 y 12, se realiza una etapa de introducción de una fracción fosforilada porque el compuesto final comprende dicha fracción fosforilada. Sin embargo, no se acepta el argumento de la solicitante en cuanto a que aun usando cadenas laterales diferentes, el documento D1 sigue la misma estrategia de remover el grupo protector bencilo de la parte homoserina antes de la introducción de la cadena lateral porque en todos los procesos divulgados en el documento D1 se presenta la misma cadena fosforilada. Adicionalmente, vale la pena señalar que el esquema 9 presenta un proceso donde la adición de la fracción fosforilada se da en un paso posterior a la formación de la unidad ahp, y teniendo en cuenta que la reivindicación 1 es una reivindicación de tipo abierto, ésta puede comprender pasos adicionales a los mencionados.

La solicitante indica que el documento D3 señala que la estrategia de usar la síntesis en fase sólida para la síntesis de la columna vertebral del ciclodepsipéptido, seguida por la generación regio y quimioselectiva de un aldehído glutámico requeriría un aldehído enmascarado adecuado, que debe: (a) ser compatible con estrategias de protección Fmoc- así como del grupo protector Boc-; (b) generar el residuo de aldehído glutámico tras la separación de la resina, por lo tanto formando espontáneamente el hemianal de la unidad ahp en un procedimiento de una sola etapa; y (c) representar un grupo de unión adecuado para fijar el soporte sólido que permite la modificación química de los extremos N- y C- terminales del aldehído glutámico equivalente, y ante esto establece que claramente los requisitos (b) y (c) diferencian drásticamente al documento D3 de la presente solicitud ya que en la presente solicitud se utiliza el sustituyente –Oprot del compuesto de fórmula II como protector de la funcionalidad alcohol, y el compuesto de fórmula II no se une a una resina.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN No:82237**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/13-252979

Frente al argumento de la solicitante cabe decir que el documento D3 claramente hace referencia al documento D1, el cual sugiere a la persona de nivel medio versada en la materia las mismas etapas del proceso de la reivindicación 1 de la presente solicitud para lograr la obtención de depsipéptidos cíclicos que llevan la unidad Ahp, haciendo uso de micropeptina T20 como modelo. Por lo tanto, en vista de la información divulgada en los documentos D1 y D3, la persona de nivel medio versada en la materia se vería motivada a usar el método divulgado en el documento D3 para sintetizar en fase sólida la columna vertebral del péptido y usaría las reacciones en solución divulgadas en el documento D1 con el fin de obtener el compuesto divulgado en el documento D2, con la expectativa razonable de éxito porque tanto el documento D1, como el documento D3 divulgan que éstas son formas de sintetizar depsipéptidos cíclicos con unidad ahp obteniendo buenos rendimientos.

Por otro lado, respecto a los requisitos b) y c) mencionados en el documento D3 y citados por la solicitante, cabe decir que dichos requisitos corresponden a una alternativa de formación del anillo ahp cuando la síntesis se realiza totalmente en fase sólida, sin embargo, la persona de nivel medio versada en la materia a partir del documento D1 referenciado en el documento D3 sabría que otro método para sintetizar la unidad ahp es por medio de las reacciones allí divulgadas, que corresponden a las mismas reacciones reclamadas en la presente solicitud. Por lo tanto, en vista de que los documentos D1 y D3 divulgan que es conocido por la persona versada en la materia que es posible sintetizar péptidos en fase sólida por reacción de los aminoácidos correspondientes, y que también es posible formar la unidad ahp por reacciones en solución, y en vista de que no se encuentra que el proceso reclamado presente alguna ventaja o efecto técnico sorprendente sobre los procesos conocidos, se considera que el proceso reclamado se deriva de forma obvia del estado de la técnica y en consecuencia, no presenta nivel inventivo.

La solicitante argumenta que considerando las diferencias estructurales de Micropeptin T-20 y la estructura de Simplocamida A, en comparación con la estructura de fórmula (I) de la presente solicitud, la persona medianamente versada en la materia no encontraría enseñanzas de D1 o D3 para realizar las modificaciones particulares reclamadas.

Es importante recalcar que de la lectura de los documentos D1 y D3, es claro que dichos documentos se refieren a la síntesis de depsipéptidos cíclicos con unidad ahp en general, y que los compuestos Micropeptin T-20 y Simplocamida A se usan como modelo, y por lo tanto, la persona de nivel medio versada en la materia no tendría por qué pensar que dichos métodos no serían útiles para sintetizar el péptido divulgado en el documento D2, porque además, las síntesis de péptidos en fase sólida y en solución son comúnmente utilizadas en el campo de la síntesis de péptidos.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, el

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN No:82237**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/13-252979

Superintendente de Industria y Comercio,

**RESUELVE:**

**ARTÍCULO PRIMERO:** Denegar la patente de invención a la creación titulada “PROCESOS PARA LA ELABORACIÓN DE DEPSIPÉPTIDOS MACROCÍCLICOS Y NUEVOS INTERMEDIARIOS”.

**ARTÍCULO SEGUNDO:** Notificar el contenido de la presente resolución a (el) (los) la(s) sociedad(es) Novartis AG, advirtiéndole(s) que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

**NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE**

Dada en Bogotá D.C., el 20 Oct 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



**PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO**

Doctor(a)

**CARLOS R. OLARTE GARCIA**, office@olartemoure.com

Elaboró: Juanita Catalina Rico Valbuena  
Revisó: Rubiela Pacanchique Vargas  
Revisó: Jesus Fernel Garcia Garcia  
Aprobó: José Luis Londoño Fernández