

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

**RESOLUCIÓN No: 1587**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/09-35919

**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 07 de abril de 2009, con el N° 09-035919-00000-0000, por la sociedad Novartis AG, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ÁCIDO 4-AMINO-BUTÍRICO BIARIL-SUBSTITUIDO O DERIVADOS DEL MISMO Y SU USO EN LA PRODUCCIÓN DE INHIBIDORES DE ENDOPEPTIDASA NEUTRA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2007/007913 del 11 de septiembre de 2007.

**SEGUNDO:** Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 619 del 20 de agosto de 2010, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

**TERCERO:** Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 12585 y notificado por fijación en lista el 18 de julio de 2012 se requirió a la solicitante 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 visibles a folios 227 a 231 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

**CUARTO:** Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 09-035919-00007-0000 del 16 de octubre de 2012, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 36 (Fls. 238 a 249) que reemplazan las originalmente presentadas, 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.

**QUINTO:** Que de acuerdo con la modificación presentada por la sociedad solicitante y teniendo en cuenta el objeto reivindicado, se modifica el título de la solicitud el cual quedará de la siguiente manera "PROCESO PARA PREPARAR ÁCIDO 4-AMINO-BUTÍRICO BIARIL SUSTITUIDO O SUS DERIVADOS, ÚTILES PARA PREPARAR INHIBIDORES DE NEP" (Fl. 233).

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

**RESOLUCIÓN No: 1587**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/09-35919

**SEXTO:** 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."

**SÉPTIMO:** Que las reivindicaciones 1 a 36 contenidas en los folios 238 a 249, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

**7.1. Objeto de la invención**

El objeto de la invención se refiere a un procedimiento para producir derivados de ácido 4-amino-butírico-biaril-substituido con mayor enantio-selectividad y eficiencia

**7.2. 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 invocada, es decir, el 13 de septiembre de 2006.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

| Ítem | Documento    | Título                                                                               | Fecha de Publicación |
|------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1   | US 5.217.996 | Biaryl substituted 4-amino-butyric acid amides                                       | 08/Junio/1993        |
| D2   | Artículo     | Dicarboxylic acid dipeptide neutral endopeptidase inhibitors                         | 1995                 |
| D3   | Artículo     | Modular chiral ligands: the profiling of the Mandyphos and Taniaphos ligand families | 2004                 |

El documento D1<sup>1</sup> divulga la obtención de éster etílico del ácido N-t-

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

CC=US&NR=5217996A&KC=A&FT=D&ND=&date=19930608&DB=&locale=en\_EP

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

**RESOLUCIÓN No: 1587**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/09-35919

butoxicarbonil(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-2-metilbutanoico a partir de éster etílico del ácido N-t-butoxicarbonil(4R)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-2-metilbutanoico, y éster etílico del ácido N-(3-carboxi-1-oxipropil)-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-2-metilbutanoico a partir de éster etílico del ácido N-(3-carboxi-1-oxipropil)-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-2-metilbutanoico mediante una hidrogenación catalítica en presencia de paladio y carbón.

El documento D2<sup>2</sup> enseña la obtención de éster etílico del ácido N-t-butoxicarbonil(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-2-metilbutanoico a partir de éster etílico del ácido N-t-butoxicarbonil(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-2-metilbutanoico mediante una hidrogenación catalítica en presencia de paladio y carbón.

El documento D3<sup>3</sup> da a conocer la hidrogenación de diversos sustratos en presencia de un catalizador de metal de transición y Mandyphos o Taniaphos como ligandos quirales.

**7.3. 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 procedimiento reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *"un procedimiento para producir un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), que comprende hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (ii), con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición y un ligando quiral."* (Fls. 238 a 239).

La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1, D2 y D3 que representan el estado de la técnica:

2 Ksander G., et al; Dicarboxylic acid dipeptide neutral endopeptidase inhibitors; J. Med. Chem.; Vol. 38; No. 10; 1995; pg. 1689-1700; fls 213-218.

3 Spindler F., et al; Modular chiral ligands: the profiling of the Mandyphos and Taniaphos ligand families; Tetrahedron: Asymmetry; 2004, Vol. 15, pg. 2299-2306; fls 213-220.

Página 3 de 7

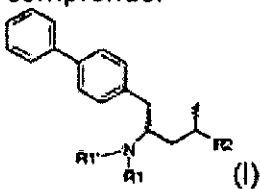
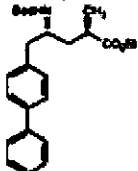
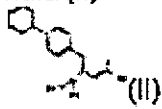
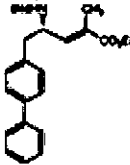
REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 1587

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-35919

Tabla 1

| Características esenciales                                                                                                                                  | D1                                                                                                                                                                       | D2                                                                                                                                                                                      | D3                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I que comprende:<br> | Procedimiento para preparar el compuesto éster etílico del ácido N-t-butoxicarbonil(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-2-metilbutanoico que comprende (col. 20, lns 35-43): | Procedimiento para preparar el compuesto, que comprende:<br><br>(pg. 1691, fl 214, esquema 3, paso g) | Hidrogenación (introducción, pg. 2299, fl 219)                                                                          |
| Hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (ii)<br>         | Hacer reaccionar el compuesto éster etílico del ácido N-t-butoxicarbonil(4R)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-2-metilbutenoico                                                | Hacer reaccionar el compuesto<br>                                                                   | Diversos sustratos, como olefinas que contienen un grupo amino (figura 2, pg. 2300, fl 220, figura 4, pg. 2301, fl 221) |
| con hidrógeno                                                                                                                                               | con hidrógeno                                                                                                                                                            | con hidrógeno                                                                                                                                                                           | con hidrógeno                                                                                                           |
| En presencia de:<br>- un catalizador de metal de transición (del grupo 7, 8, o 9 de la tabla periódica), y                                                  | En presencia de;<br>- paladio, y                                                                                                                                         | En presencia de;<br>- paladio, y                                                                                                                                                        | En presencia de:<br>- un catalizador de metal de transición ([Rh(nbd)2]BF4, [Ru]2(p-cimeno)]2)                          |
| - un ligando quiral                                                                                                                                         | - carbón                                                                                                                                                                 | - carbón                                                                                                                                                                                | - un ligando quiral (Mandyphos, Taniaphos) (tablas 2 y 3, pg. 2303, fl 223)                                             |

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan la obtención de éster etílico del ácido N-t-butoxicarbonil(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-2-metilbutanoico a partir de éster etílico del ácido N-t-butoxicarbonil(4R)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-2-metilbutenoico, y éster etílico del ácido N-(3-carboxi-1-

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

**RESOLUCIÓN No: 1587**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/09-35919

oxipropil)-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-2-metibutanoico a partir de éster etílico del ácido N-(3-carboxi-1-oxipropil)-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-2-metibutenoico mediante una hidrogenación catalítica en presencia de paladio y carbón (D1, col. 20, lns 35-43; D2, pg. 1691, fl 214, esquema 3, paso g, pg. 1689, fl 213, col. 2).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el procedimiento de D1 y D2 consiste en la hidrogenación se realiza en presencia de un ligando quiral.

El efecto que logra el incluir esta característica es que proporciona los compuestos con mayor enantio-selectividad y eficiencia.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de modificar el procedimiento conocido en D1 y en D2 para producir derivados de ácido 4-amino-butírico-biaril-sustituido con mayor enantio-selectividad y eficiencia.

Sin embargo, la utilización de ligandos quirales para aumentar la enantio-selectividad y eficiencia en reacciones de hidrogenación catalítica de oleofinas ya está divulgada en el documento D3 que se refiere a la hidrogenación de diversos sustratos (figura 2, pg. 2300, fl 220, figura 4, pg. 2301, fl 221) en presencia de un catalizador de metal de transición y Mandyphos o Taniaphos como ligandos quirales (tablas 2 y 3, pg. 2303, fl 223).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, se vería suficientemente motivada a utilizar un ligando quiral, como mandyphos o taniaphos, divulgados en D3 en el procedimiento de D1 o de D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Por lo tanto, la reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18) según en lo divulgado en los documentos D3 con D1 o D3 con D2.

Además, D1 da a conocer que los compuestos obtenidos se separan por cristalización (col. 19), y, que la reacción se puede llevar a 5 bar de presión (pg. 2302, fl 216).

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 – 36 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

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

**RESOLUCIÓN No: 1587**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/09-35919

Es oportuno aclarar que, contrario a lo afirmado por la solicitante, la persona del oficio normalmente versada en la materia encuentra motivación para utilizar los ligandos quirales en los procesos descritos en D1 y D2 para llegar al objeto de la invención como se explicó anteriormente, toda vez que los compuestos a obtener en D1 y D2 son idénticos a los de la invención (ver tabla 1 del presente escrito, compuesto de fórmula 1 de la invención, compuesto a obtener en D2 y compuesto de fórmula 1e de D1 (reivindicación 1)), y el proceso de hidrogenación catalítica puede ser llevado a cabo mediante utilización de ligandos quirales con las ventajas de aumentar la enantio-selectividad y la eficiencia de la reacción tal como lo enseña D3.

Asimismo, aunque D3 no enseñe una estructura del sustrato idéntica a la de los compuestos de la invención, el uso de los ligandos quirales está sugerido de manera expresa para reacciones de hidrogenación catalítica de oleofinas (figura 2, pg. 2300, fl 220, figura 4, pg. 2301, fl 221), familia a la que pertenece el compuesto de fórmula (II) de la invención, razón por la cual, la persona del oficio normalmente versada en la materia encuentra suficiente motivación para emplear los conocimientos de D3 en el proceso de D1 o de D2, con el ánimo de llegar al objeto de la presente invención, por lo cual se considera obvia y sin nivel inventivo.

Finalmente, es oportuno aclarar que la relación molar de los compuestos obtenidos (Ia y Ib) es un resultado a alcanzar y no una característica técnica esencial, razón por la cual no se considera en el examen de patentabilidad, aunque en este punto es importante resaltar que el documento D3 enseña reacciones de hidrogenación catalítica para oleofinas en presencia de ligandos quirales con un exceso enantiomérico superior al 97% (tabla 5, pág. 2305, Fl. 225).

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

**RESUELVE:**

**ARTÍCULO PRIMERO:** Denegar la patente de invención a la creación titulada "PROCESO PARA PREPARAR ÁCIDO 4-AMINO-BUTÍRICO BIARIL SUSTITUIDO O SUS DERIVADOS, ÚTILES PARA PREPARAR INHIBIDORES DE NEP".

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

**RESOLUCIÓN No: 1587**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/09-35919

**ARTÍCULO SEGUNDO:** Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad Novartis AG entregándole copia de la misma y advirtiéndole 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 cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

**NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE**

Dada en Bogotá D.C., el 28 Ene 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



**PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO**

Doctor  
**CARLOS REINALDO OLARTE**  
office@olartemoure.com

Elaboró: Rubiela Pacanchique Vargas ✓  
Revisó: Juanita Catalina Rico Valbuena ✓  
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓  
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓