

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 10-37836- -7	FECHA: 2013-03-12 11:23:52
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 16
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE

Asunto: Radicación: 10-37836- -7
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 5053
Folios: 16

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2008/076002				
Fecha de Presentación Internacional	11/09/2008				

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 44 a 74	05/Abril/2010
Reivindicaciones:	Folios 75 a 80	05/Abril/2010
	Folios 95 a 100	29/Junio /2010
Prioridad:	US60/971.395	11/Septiembre/2007

2. Análisis de la Prioridad

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

3. Objeto de la invención

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

Título de la solicitud: “Proceso e intermediarios para preparar inhibidores de integrasas”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en diseñar un procedimiento de síntesis alternativo para la producción de inhibidores de integrasa.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un proceso de síntesis y los intermediarios de reacción para la preparación de compuestos 4-oxoquinolona.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07 C41/30, C07C43/225, C07C43/23, C07D215/56.

4. De la solicitud de patente

Título

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque el proceso de síntesis corresponde al de la obtención de derivados de 4-oxoquinolona, específicamente del antirretroviral elvitegravir y el título se refiere en general a la obtención de cualquier fármaco inhibidor de integrasa, se sugiere ajustarlo al objeto en concreto de la solicitud.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no cumple con la estructura preámbulo-enlazante-elementos característicos, debido a que incluye dos partículas enlazantes: “en el que” y “caracterizado por” para definir dos etapas de reacción frente a las que no se tiene certeza de si son o no consecutivas: la primera en la que el compuesto de fórmula 4 se convierte en un compuesto de fórmula 10, y la segunda en la que el compuesto 4 se obtiene a partir de un compuesto de fórmula 15, es decir, de esta forma la solicitante reclaman dos etapas: $15 \rightarrow 4 \rightarrow 10$ sin indicar el reactivo y el producto final de la reacción. Se recuerda a la solicitante que en el caso de reivindicaciones de procedimiento es necesario incluir cómo se transforma cada compuesto, y en el caso particular es pertinente requerir a la solicitante para que indique de qué forma el compuesto de fórmula 4 se transforma en un compuesto de fórmula 10 especificando todas las condiciones de reacción dentro de la misma reivindicación independiente.

Asimismo, la reivindicación 1 no incluye todos los elementos esenciales de la secuencia de reacciones que permite obtener a partir del compuesto 15 un compuesto 10, pasando por la transformación de un compuesto 4, de hecho, para comprender el alcance de la síntesis química, se debe acudir al contenido de las reivindicaciones 2, 4, 11, 17, 20, 23, 25 y 27 para comprender que el paso del compuesto 4 al 10 implica los siguientes pasos: 1) metalación con dióxido de carbono, 2) protección del grupo -OH con R_c, 3) introducción del mono alquil-malonato, 4) reacción con N,N-dimetilformamida dimetil-acetal, 5) reacción con (S)-2-amino-3-metil-1-but-OH, 6) ciclización con KCl/ N,O-bis(trimetil-silil)-acetamida y 7) desprotección del grupo carboxilo para obtener el compuesto elvitegravir. Al respecto se recuerda a la solicitante que la reivindicación 1 debe incluir todas las características esenciales que hacen nueva e inventivo el procedimiento de síntesis y que por ello debe partir de una generalización razonable en donde se incluyan todas las etapas del mismo, por lo que no es admisible la reclamación por etapas parciales desvinculadas.

Las reivindicaciones 2 y 4 presentan una falsa dependencia frente a la reivindicación 1 porque en la reivindicación 1 se define el proceso en el que el compuesto (15) permite obtener el compuesto (4) y este a su vez el compuesto final (10), es decir, $15 \rightarrow 4 \rightarrow 10$, sin embargo allí nunca se mencionan etapas intermedias en las que intervengan otros

reactivos o transformaciones químicas, mientras que en las reivindicaciones 2 y 4 se mencionan etapas intermedias como: 1) la transformación del compuesto (15) en (3) para obtener luego (4), o bien 2) la transformación del compuesto (15) en (16) para obtener luego (4) respectivamente. Se recuerda a la solicitante que las reivindicaciones dependientes presentan modalidades particulares de la reivindicación independiente y deben guardar unidad con los elementos que se definen en la reivindicación independiente.

Las reivindicaciones 9 y 10 presentan una falsa dependencia frente a la reivindicación 7 y 8 porque incluyen elementos adicionales no indicados en la reivindicación independiente, ya que de hecho la reivindicación 7 sólo comprende la conversión del compuesto (14) en (15) y no menciona reacciones adicionales sobre el compuesto de fórmula (15).

En el mismo sentido, la reivindicación dependiente 11 presenta una falsa dependencia frente a la reivindicación 10 porque allí no se menciona nada sobre transformaciones subsecuentes sobre el compuesto de fórmula (3). Se sugiere revisar las dependencias debido a que la reivindicación 11 realmente depende de las modalidades indicadas en la reivindicación 2.

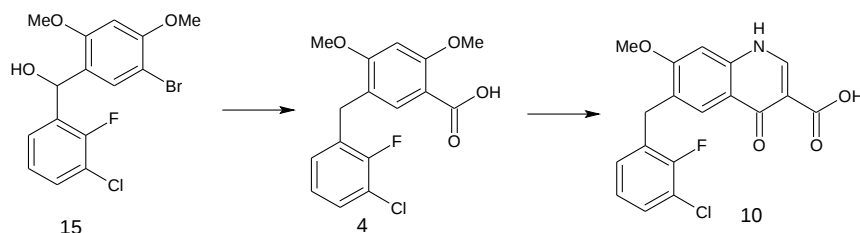
Por otra parte, las reivindicaciones 12, 15, 16, 20, 23, 25 y 27 definen por etapas una secuencia lógica de transformaciones químicas que pasan por el siguiente orden: 4 → 5 ó (5a) → 6 → 7 → 8 → 9 → 10. Dichas reivindicaciones no dependen de una sola cláusula donde se indique toda la secuencia lógica de etapas sino de reivindicaciones donde se definen etapas parciales del proceso, en las que se presentan falsas dependencias porque si bien corresponden a reivindicaciones de procedimiento, dichas reivindicaciones dependientes no incluyen sólo las limitaciones de la reivindicación independiente sino que agregan etapas al proceso definido en la reivindicación independiente. Se recuerda a la solicitante que las reivindicaciones dependientes deben incluir modalidades particulares de la reivindicación independiente y que en el caso de un proceso se deben incluir todas las etapas de reacción en una reivindicación independiente y no sólo definirlo parcialmente y por etapas en reivindicaciones dependientes porque esto implicaría definir procesos parciales para obtener tantos productos finales como intermediarios de reacción producidos por cada etapa. Si bien está permitido incluir un número de reivindicaciones dependientes relativas a formas específicas de la invención definida en la reivindicación independiente, también debe contener todas las características esenciales de la invención definidas en la reivindicación independiente.

5. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a los siguientes grupos inventivos:

Grupo 1:

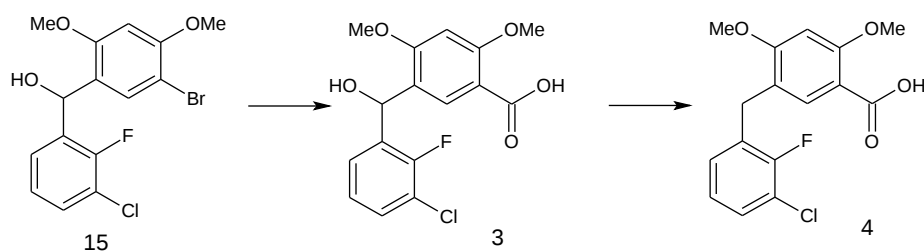
Procedimiento para obtener el compuesto (10) a través de la reacción de un compuesto de fórmula 15 para obtener (4) y de ahí el producto (10) (Reivindicación independiente 1(FI. 95)).



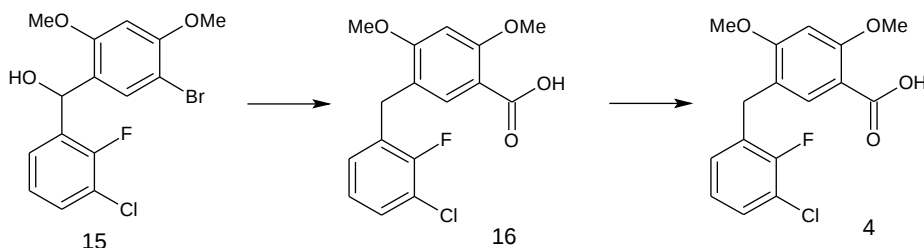
Grupo 2:

Procedimiento para obtener el compuesto (4) a través de: i) la reacción de un compuesto 15 para obtener (3) y de ahí el producto (4) o ii) la reacción de un compuesto 15 para obtener (16) y de ahí el producto (4). (Reivindicaciones dependientes 2 y 4 (Fls. 95 y 96)).

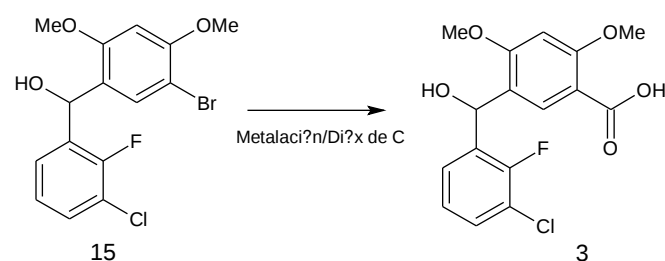
i)



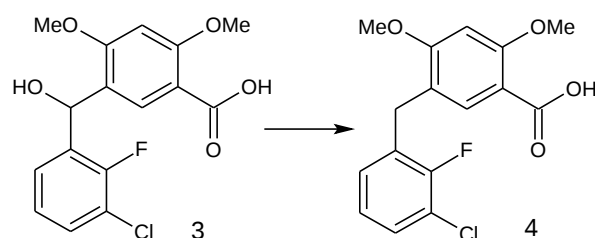
ii)



Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (3) mediante metalación del compuesto (15) y reacción con dióxido de carbono (Reivindicaciones dependientes 9 y 10).



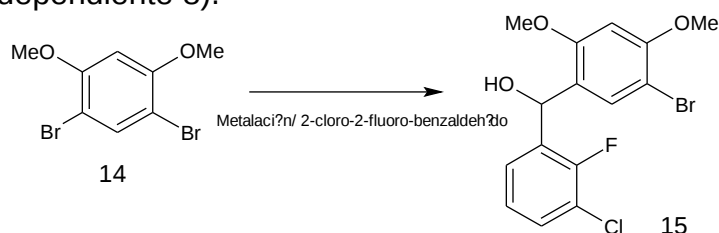
Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (4) mediante conversión del compuesto de fórmula (3) (Reivindicación dependiente 11).



Compuestos de fórmulas: 15, 15a y 16 (Reivindicaciones 3, 5 y 6)

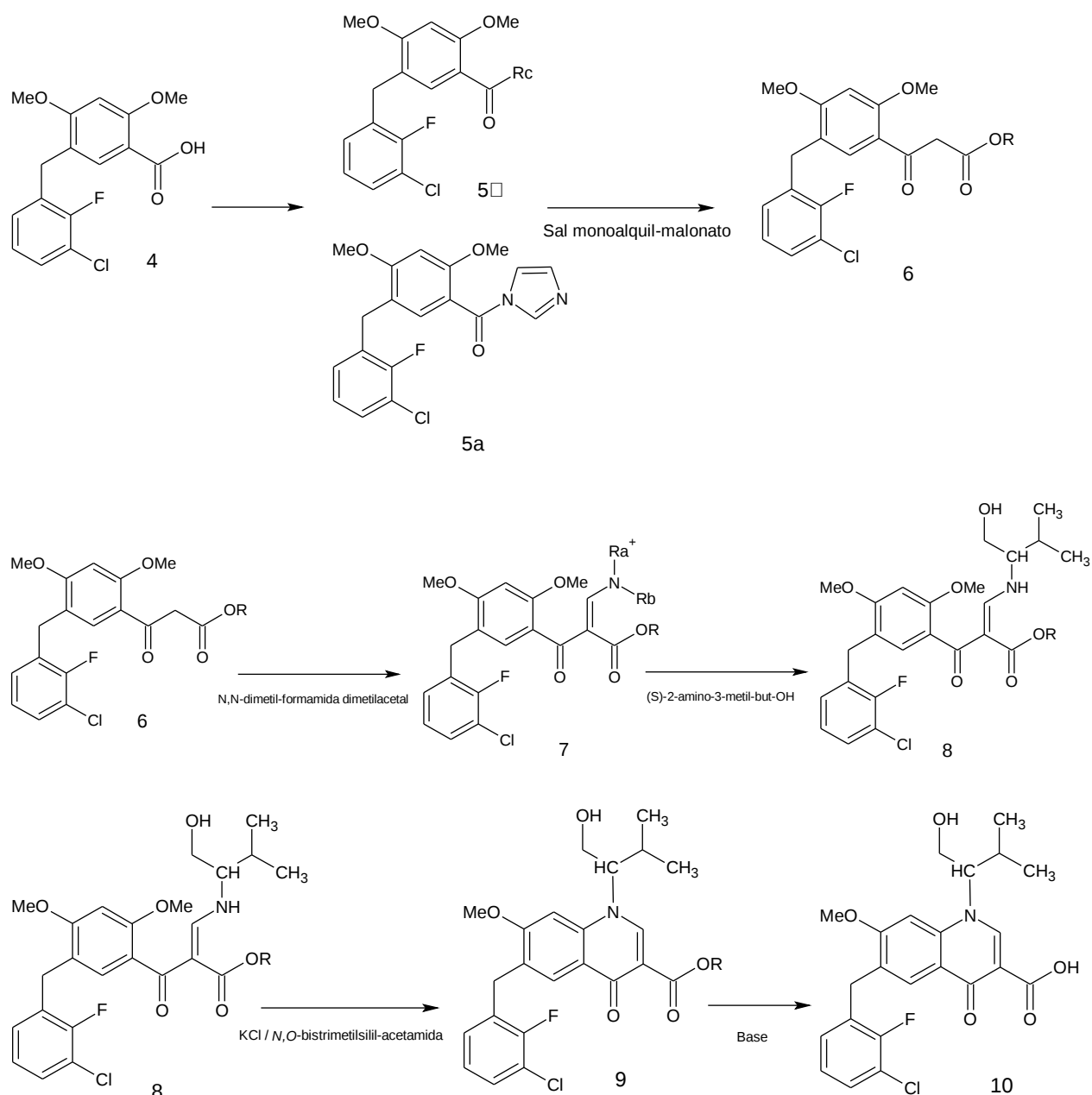
Grupo 3:

Procedimiento para preparar el compuesto (15) a partir del compuesto (14) mediante metalación y reacción con 3-cloro-2-fluorobenzaldehído (Reivindicación independiente 7 y reivindicación dependiente 8).



Grupo 4:

Procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (10) a partir de la siguiente secuencia lógica de etapas: 4 → 5' ó (5a) → 6 → 7 → 8 → 9 → 10 (Reivindicaciones 12, 15, 16, 20, 23, 25 y 27).



Compuesto de fórmula 5' o 5a (Reivindicación 14)

Este Despacho encuentra que existen varios grupos inventivos en razón al número de productos finales obtenidos en cada etapa intermedia y de acuerdo con las distintas reivindicaciones dependientes. Adicionalmente, no es posible considerar que la etapa definida en la reivindicación 1 es el elemento común de la materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 28, dado que el concepto común en un proceso es el producto final, en este caso el compuesto derivado de 4-oxoquinolina, elvitegravir. Y por otra parte, la etapa definida en la reivindicación 1 fue prevista por los documentos del estado de la técnica D1 y D2 y carece de nivel inventivo.

Se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención corrigiendo las dependencias entre las reivindicaciones e indicando desde la reivindicación independiente toda la secuencia lógica de etapas que permite obtener el compuesto de interés de fórmula (10).

6. 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 11 de 2007, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US20060019906	"Novel 4-oxoquinoline compound and use thereof as HIV integrase inhibitor"	26/Enero/2006
D2	US20050239819	"4-oxoquinoline compounds and utilization thereof as HIV integrase inhibitors"	27/Octubre/2005
D3	WO2005112930	"Combinations comprising a 4-isoquinolone derivative and anti-HIV agents"	01/Diciembre/2005

El documento D1 divulga¹ un compuesto con actividad antiviral de fórmula (I) que corresponde a un derivado de 4-oxoquinolina (Resumen, Pág. 1). El documento también divulga procedimientos de síntesis para la preparación de derivados de 4-oxoquinolina por vía de reacción de 2,3-diclorobencil cloruro para introducir un anillo de fenilo con el fin de obtener el 1,2-dicloro-3-(4-nitrobencil)benceno que luego se transforma en 4-(2,3-diclorobencil)fenilamina que por reacción con dietil etoximetilenmalonato permite obtener el compuesto 6-(2,3-diclorobencil)-1-4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo (Ej. 1, Párrs. [508 a 526]). También se divulga un proceso para obtener derivados de 4-oxoquinolina por vía derivado de bromuro (Ej. 11 Párrs. [0657 a 0688] Paso 4 y siguientes) que consiste en halogenar un compuesto ácido 2-amino-3-metoxi-4-bromo-benzoato de metilo, eliminar el grupo metoxilo y dejar libre el grupo carboxilo para introducir un grupo etilo (Pasos 5 y 6), introducir un grupo 3-dimetilamino-acrilato de etilo (Pasos 7 y 8), introducir un grupo (S)-(+)-tert-leucinol clorhidrato e introducir un grupo tert-butildimetilsililo como protector del grupo -OH libre (Pasos 9 y 10), ciclar los anillos para obtener el derivado benzofusionado de tipo 4-oxoquinolina protegido con anillo de morfolina (Paso 11), y luego introducir un anillo sustituido de bromuro de 3-cloro-2-fluoro-bencil zinc (Paso 12), para luego desproteger mediante sustitución nucleofílica (SN1) del grupo tert-butildimetilsililo y ruptura del anillo de morfolina, para obtener el compuesto (I) elvitegravir (Ej. 1-1), (Párrs. [0677 a 0688]).

El documento D2 divulga² un proceso para la obtención de 4-oxoquinolinas mediante reacción de un nitrobenceno sustituido por halógeno, que en la primera etapa de la reacción se acopla a un radical Cy-metilen-ZnHal (Párr. [0468]), en la cuarta etapa el producto de acople transformado (porque el grupo NO₂ se convierte en NH₂) se hace reaccionar con R^{2A}O-(CH=CH)-(COOR^{2A})₂ para formar el ciclo de la 4-oxoquinolina, en la quinta etapa se introduce un sustituyente en la posición 1 del heteroátomo (N) y en la sexta etapa se desprotege el grupo carboxilo de la posición 3 (Pág. 23 Párrs. [0468 a 0490]).

El documento D3 divulga³ un proceso para la obtención del compuesto (A) (elvitegravir) mediante la reacción de ácido 2,4-difluoro-5-yodo-benzóico con etil 3,3-dimetilaminoacrilato (Págs. 41 y 42). El producto crudo obtenido en el paso 1 se disuelve en DMF y se agrega carbonato de potasio con el fin de obtener la 4-oxoquinolina (Págs. 42 y 43). En la siguiente etapa el producto del paso 2 se somete a carboxilación en cloroformo y piridina (Pág. 43). En la etapa 4 se introduce el anillo de

1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20060126&CC=US&NR=2006019906A1&KC=A1

2 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20051027&DB=EPODOC&locale=en_EP&CC=US&NR=2005239819A1&KC=A1&ND=4

3 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2005112930A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20051201&DB=EPODOC&locale=en_EP

bromuro de 2-fluoro-3-cloro-bencilo como sustituyente de la posición 6 de la 4-oxoquinolina mediante reacción en cloruro de amonio y tolueno y saturación con hidrógeno-carbonato de sodio y secado con sulfato de magnesio (Pág. 44). En la etapa 5 se desprotege el grupo carboxilo que sustituye el heteroátomo en la 4-oxoquinolina mediante disolución en isopropanol y concentración a presión reducida y filtración (Pág. 45). En la etapa 6 se sustituye la posición 7 de la 4-oxoquinolina con metoxilo y se elimina el átomo de flúor mediante reacción en metanol/metóxido de sodio y posterior adición de ácido clorhídrico, filtración y recrystalización para obtener el compuesto (A) (Págs. 46 y 47).

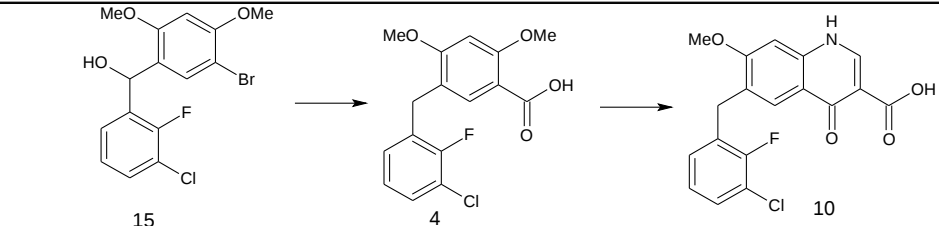
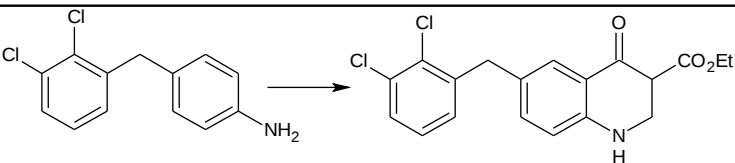
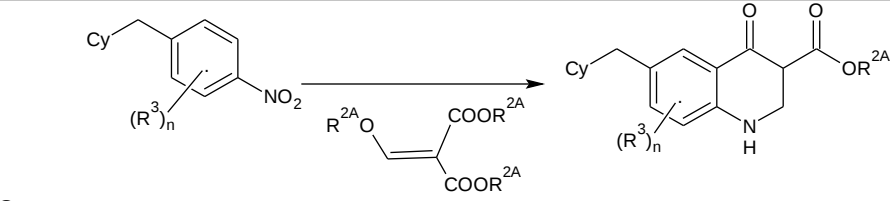
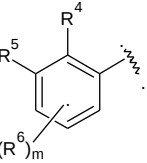
7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo

De los procesos:

La reivindicación 1 está referida a: “Un método para preparar un compuesto de fórmula 10 o una sal del mismo, en el que un compuesto de fórmula 4 o una sal del mismo es preparado y convertido en un compuesto de fórmula 10, caracterizado porque el compuesto de fórmula 4 es preparado a partir de un compuesto de fórmula 15, o una sal del mismo, mediante los pasos de remplazar el átomo de bromo con un grupo carboxilo y remplazar el grupo hidroxilo con un átomo de hidrógeno”. (Radicado No. 10-037836 de 29 de junio de 2010).

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

Características esenciales	
 Rv. 1	
D1	
 Párr. [518]	
D2	
 Cy es  (Párr. 468 Pág. 23), (Párrs. 588, 592 y 596 Págs. 30 y 31), Pág. 96, Pág. 3 Párr. [0034] (Cy)	

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

procedimientos de síntesis para la preparación de derivados de 4-oxoquinolina por vía de reacción de cloruro de 2,3-diclorobencilo e introducción de un anillo de fenilo con el fin de obtener el 1,2-dicloro-3-(4-nitrobencil)benceno que luego se transforma en 4-(2,3-diclorobencil)fenilamina y que por reacción con dietil etoximetilenmalonato permite obtener el compuesto 6-(2,3-diclorobencil)-1-4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo (Ej. 1, Párrs. [508 a 526]).

El documento D2 divulga un proceso para la obtención de 4-oxoquinolinas mediante reacción de un nitrobenceno sustituido por halógeno, que en la primera etapa de la reacción se acopla a un radical Cy-metilen-ZnHal (Párr. [0468]) y en la cuarta etapa el producto de acople transformado (porque el grupo NO_2 se convierte en NH_2) se hace reaccionar con $\text{R}^{24}\text{O}-(\text{CH}=\text{CH})-(\text{COOR}^{2A})_2$ para formar el ciclo de la 4-oxoquinolina. (Pág. 23, Párrs. [0468 a 0490]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 (y sus dependientes) y el procedimiento divulgado en el documento D1 consiste en que el compuesto de partida 15 presenta halogenación con $-\text{F}$ y $-\text{Cl}$ y grupos metoxilo en uno de los anillos fenilo, y cursa por vía sustitución nucleofílica ($\text{SN}1$) de bromuro, metalación con dióxido carbono (según reivindicación 4) para luego introducir el monoalquilmalonato (según reivindicación 17), subsecuentemente introducción de un grupo N,N-dimetilformamida-dimetil acetal (según reivindicación 20) y del grupo (S)-2-amino-3-metil-1-but-OH (según reivindicación 23), ciclización (según reivindicación 25) y desprotección del grupo carboxilo (según reivindicación 27), mientras que en el documento D1 el procedimiento divulgado consiste en halogenar un compuesto ácido 2-amino-3-metoxi-4-bromo-benzoato de metilo, eliminar el grupo metoxilo y dejar libre el grupo carboxilo para introducir un grupo etilo (Pasos 5 y 6), introducir un grupo 3-dimetilamino-acrilato de etilo (Pasos 7 y 8), introducir un grupo (S)-(+)-tert-leucinol clorhidrato e introducir un grupo tert-butildimetilsililo como protector del grupo $-\text{OH}$ libre (Pasos 9 y 10), ciclizar los anillos para obtener el derivado benzofusionado de tipo 4-oxoquinolina protegido con anillo de morfolina (Paso 11), y luego introducir un anillo sustituido de bromuro de 3-cloro-2-fluoro-bencil zinc (Paso 12), para luego desproteger mediante sustitución nucleofílica ($\text{SN}1$) del grupo tert-butildimetilsililo y ruptura del anillo de morfolina, para obtener el compuesto (I) elvitegravir.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el procedimiento divulgado en el documento D2 consiste en que para la obtención de 4-oxoquinolinas como elvitegravir se parte de un intermediario fenil-1(-OH)-bencilo sustituido por metoxilo y bromo y la reacción cursa por vía sustitución nucleofílica ($\text{SN}1$) del átomo de bromo, introducción de un grupo carboxilo y posterior ciclación, mientras que en el documento D2 para la obtención de 4-oxoquinolinas se parte de un nitrobenceno sustituido por halógeno, luego transformado en amino, que se acopla a un radical Cy-metilen-ZnHal (Párr. [0468]), se hace reaccionar con $\text{R}^{24}\text{O}-(\text{CH}=\text{CH})-(\text{COOR}^{2A})_2$ para formar el ciclo de la 4-oxoquinolina, y luego en se introduce un sustituyente en la posición 1 del heteroátomo (N).

El efecto técnico que se logra partiendo de un reactivo bromado para obtener el intermediario carboxilado de fenil-1-OH-bencilo consiste en conseguir un método de síntesis más simple, con mejor rendimiento por sustitución nucleofílica ($\text{SN}1$) y logrando la eliminación de reactivos tóxicos.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo mejorar los procedimientos de síntesis conocidos para la obtención de elvitegravir reduciendo las etapas de transformación química.

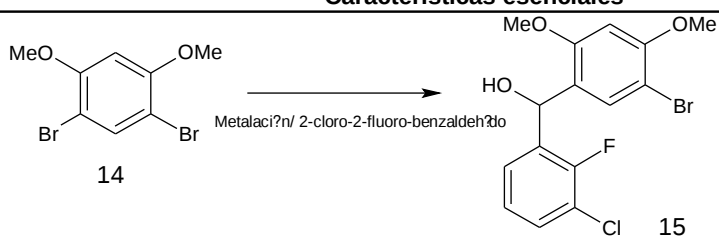
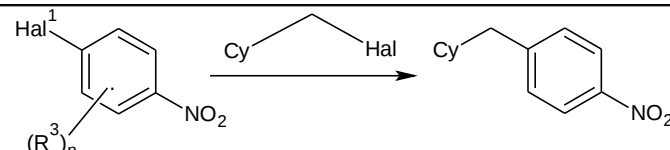
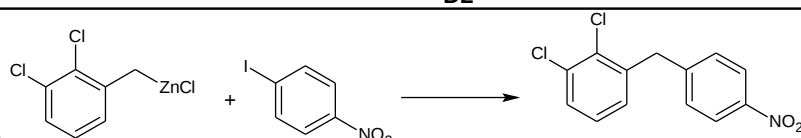
Sin embargo, el documento D2 divulga un procedimiento simple para la obtención de estructuras similares a elvitegravir que cursa por la vía de un reactivo tipo 4-metil-fenil- NO_2 -benceno que se acopla a un reactivo $\text{R}^{24}\text{O}-(\text{CH}=\text{CH})-(\text{COOR}^{2A})_2$, para formar el

ciclo de la 4-oxoquinolina y que permite obtener compuestos como elvitegravir con un 68% de rendimiento (Párr. [0676], Pág. 41).

En consecuencia, el la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la estrategia de síntesis divulgada en el documento D2 en la secuencia indicada por el documento D1, esperando con toda certeza alcanzar un mejor rendimiento en la síntesis de elvitegravir y compuestos similares, por lo que en ausencia de información que indique rendimientos superiores asociados a la intermediación de derivados de fenil-1(-OH)-bencilo sustituidos por dos grupos metoxilo y bromo, se puede concluir con toda certeza que no existe un efecto inesperado al diseñar un procedimiento alternativo para la síntesis de derivados de 4-oxo-quinolina.

En conclusión, la reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 7 está referida a: “Un método para preparar un compuesto de fórmula 15 o una sal del mismo que comprende convertir un compuesto correspondiente de fórmula 14”. (Radicado No. 10-037836 de 29 de junio de 2010).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:	
Características esenciales	
 Rv. 7	
D1	
 (Párrs. [0433 y 0436])	
D2	
 (Párr. [588])	

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque el documento D1 divulga la etapa del proceso que permite obtener un compuesto de fórmula [4], mediante reacción de un compuesto de fórmula [2] con un compuesto de fórmula [3] en presencia de un catalizador y de un ligando trifenilfosfina en atmósfera de argón o nitrógeno y bajo enfriamiento y calentamiento (Pág. 26, Paso 2 Párr. [0436]). El método básicamente consiste en la secuencia de producción 1-I en la que el compuesto [1] es de la fórmula $Cy-CH_2-Hal$, en el que Cy es un grupo fenilo sustituido por dos átomos de halógeno, y que reacciona con Zn en 1,2-dibromoetano bajo calentamiento y adición de trimetilsilil cloruro para obtener el derivado de fórmula [2] (Pág. 26, Párr. [0434]), luego el compuesto de fórmula [2] se hace reaccionar con el de fórmula [3] que consiste básicamente en un benceno sustituido por el grupo NO_2 y que está halogenado en posición 4 y sustituido por $(R^3)_n$.

Por su parte, el documento D2 divulga el proceso de síntesis para obtener el compuesto 1,2-dicloro-3-(4-nitrobenzyl)benceno en atmósfera de argón y bis (dibencilidenacetona)paladio y tri(2-furil)fosfina en THF. A esta solución se añade cloruro de 2,3-diclorobencilzinc en THF y luego se adiciona el 4-yodonitrobenzene en THF (Pág. 30, Párr. [0588 y 0589]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el procedimiento divulgado en el documento D1 consiste en que se efectúa por vía reacción de un derivado bromado que por sustitución nucleofílica (SN1) con un compuesto 2-cloro-2-fluoro-benzaldehído para lograr introducir un anillo de fenilo sustituido por halógeno, mientras que en el documento D1 se produce por sustitución de halógeno.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el procedimiento divulgado en el documento D2 consiste en que se efectúa por vía reacción de un derivado bromado que por sustitución nucleofílica (SN1) con un compuesto 2-cloro-2-fluoro-benzaldehído para lograr introducir un anillo de fenilo sustituido por halógeno, mientras que en el documento D2 se produce por sustitución de halógeno.

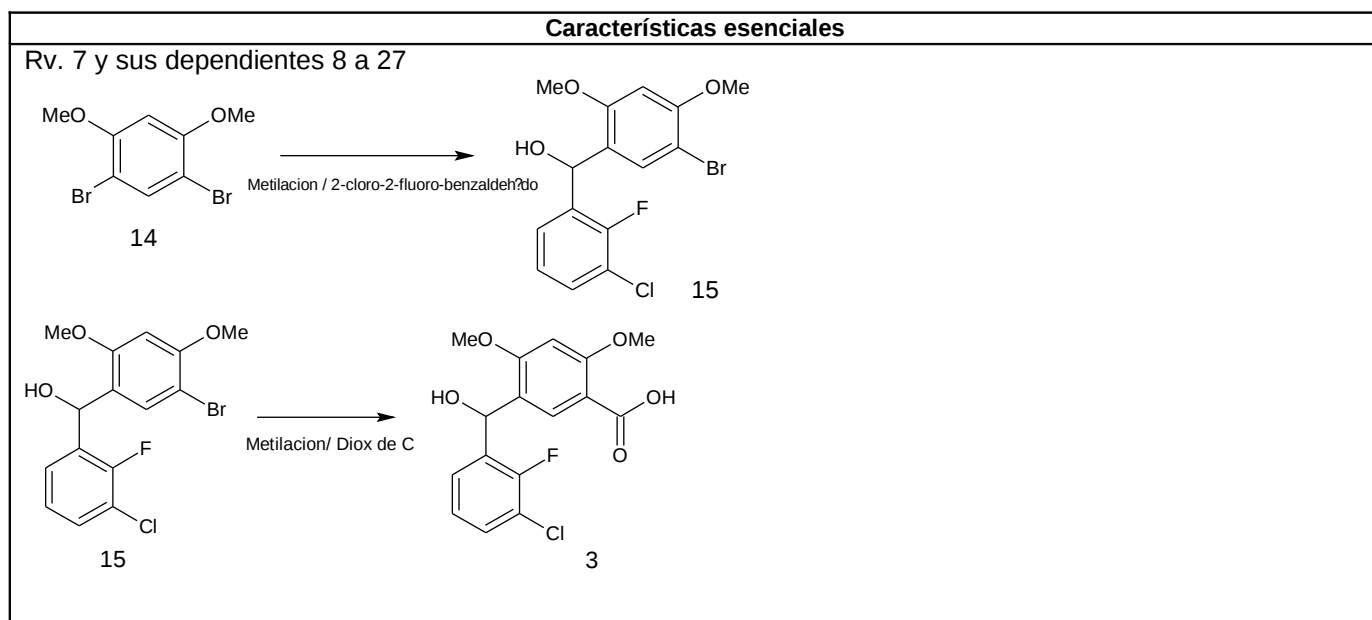
Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo diseñar un procedimiento alternativo para la obtención de intermediarios de elvitegravir que resulte más simple y con alto rendimiento.

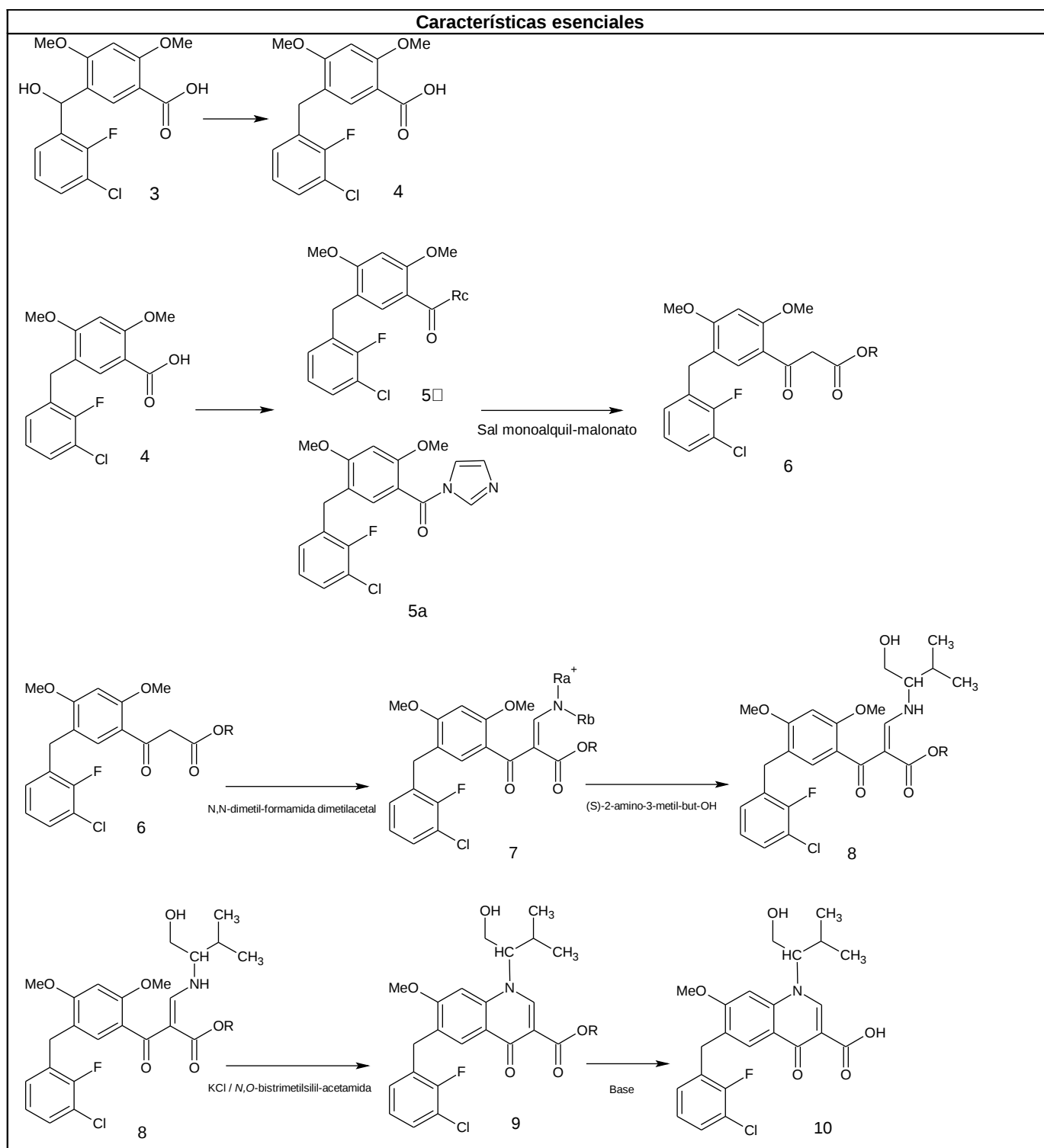
En el documento D2 se menciona que es posible obtener los citados intermediarios de reacción para la síntesis de 4-oxoquinolinas con un 76% de rendimiento por vía de sustitución nucleofílica y por reacción de cloruro de 2,3-diclorobencilzinc con 4-yodonitrobenceno, mientras que la solicitud resulta silenciosa al indicar el rendimiento obtenido mediante sustitución nucleofílica con un compuesto 2-cloro-2-fluoro-benzaldehído y reacción con el derivado bromado.

Por lo anterior, no hay evidencia de un efecto inesperado como consecuencia del diseño de un procedimiento alternativo para la obtención de un compuesto de fórmula 15 y la persona del oficio contaba con la sugerencia o motivación de aplicar reacciones de sustitución nucleofílica con la expectativa de obtener rendimientos altos en la síntesis de intermediarios de reacción de elvitegravir.

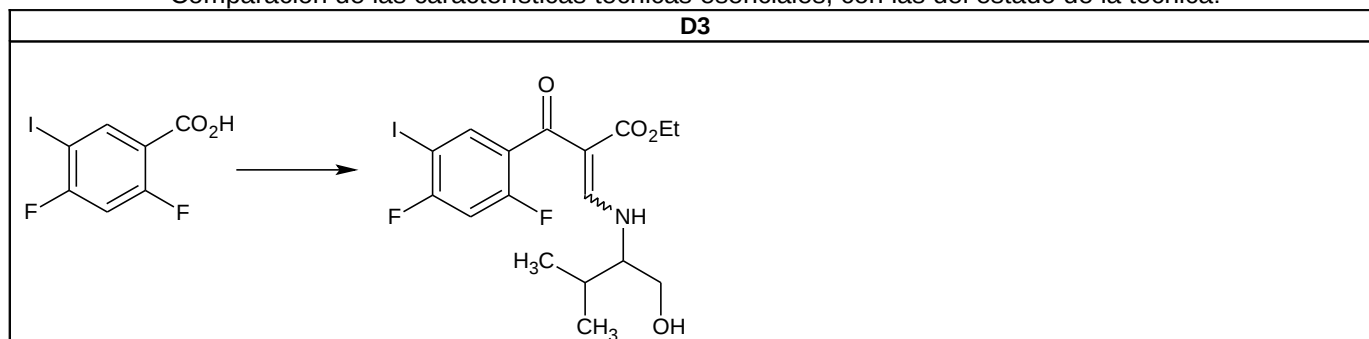
En conclusión, la reivindicación 7 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

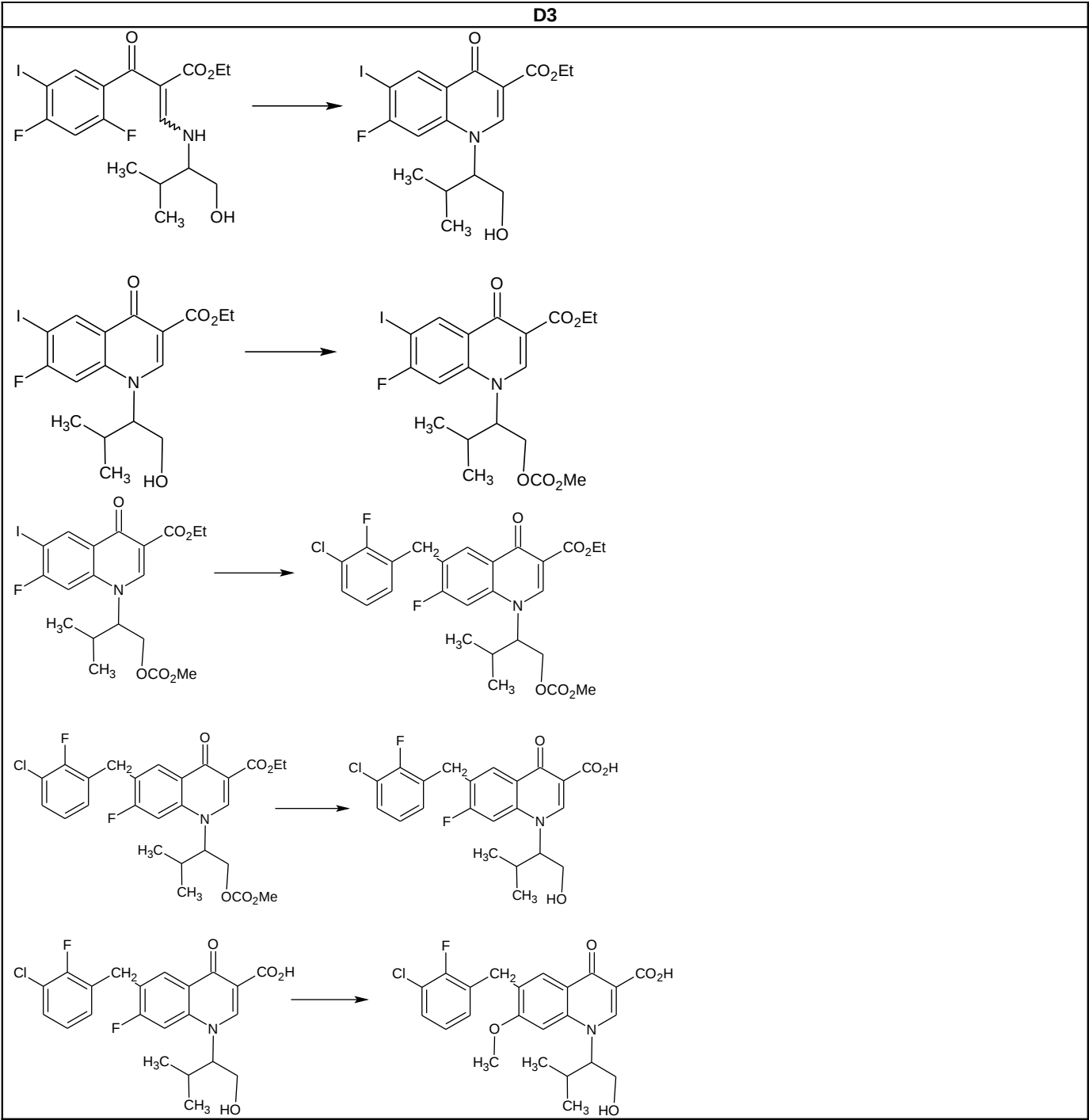
La reivindicación 7 y sus dependientes 8 a 27 está referida a: “Un método para preparar un compuesto de fórmula 10(...)”. (Radicado No. 10-037836 de 29 de junio de 2010).





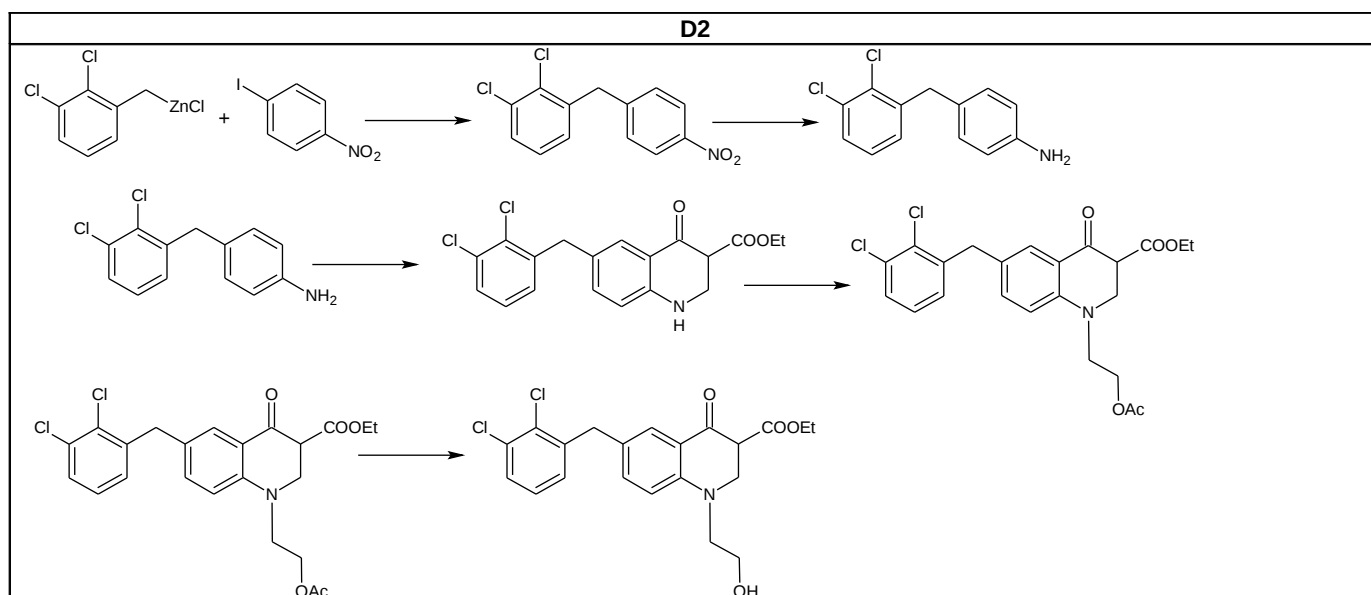
Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:





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

D2



El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque el documento D3 divulga un proceso para la fabricación de elvitegravir que consiste en seis etapas: la primera comprende la reacción de ácido 2,4-difluoro-5-iodobenzóico en tolueno y DMF con una solución de etil 3,3-dimetilaminoacrilato y diisopropiletilamina. Después de la reacción se adiciona (S)-(+)-valinol (Págs. 41 y 42). La segunda etapa de reacción consiste en hacer reaccionar el producto crudo de la etapa 1 en DMF con carbonato de potasio y adición de acetato de etilo para ciclar la 4-oxoquinolina (Pág. 42). La tercera etapa consiste en disolver el producto obtenido en el paso 2 en cloroformo y piridina y adicionar una solución de metil-clorofornato en cloroformo. Luego, la mezcla de reacción es lavada con agua y saturada con bicarbonato de sodio, para luego secar con sulfato de sodio (Pág. 43). En la cuarta etapa y bajo una atmósfera de argón se suspende polvo de zinc en tetrahidrofurano, 1,2-dibromoetano y cloruro de trimetilsililo, luego se adiciona una solución de bromuro de 3-cloro-2-florobencilo en THF. La mezcla se calienta durante una hora para obtener una solución de bromuro de 3-cloro-3-fluorobencilzinc. Luego el producto crudo obtenido en el paso 3 se disuelve en THF y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) para lograr la complejación. Luego se adiciona tolueno y cloruro de amonio y el producto se filtra (Págs. 43 y 44). En el paso 5 el producto crudo obtenido en el paso 4 se disuelve en isopropanol y solución acuosa de NaOH 4N. La mezcla se filtra y se adiciona HCl 6N y acetato de etilo con el fin de obtener dos fases. La fase orgánica se concentra y suspende en isopropanol (Pág. 45). En el paso 6 el compuesto obtenido en la etapa 5 se disuelve en metanol y se adiciona metóxido de sodio en metanol y agua. La mezcla se somete a reflujo, se adiciona carbón activado y se agita a temperatura ambiente luego se filtra y se concentra. Posteriormente se adiciona HCl 6N y acetato de etilo para formar dos fases. La fase orgánica se lava y seca con sulfato de sodio, luego se filtra y concentra y el residuo se recrystaliza en una mezcla de metanol-agua para obtener el compuesto (A) en la forma de un sólido blanco (Págs. 46 y 47).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 7 y sus dependientes 8 a 27, y las enseñanzas divulgadas en el documento D3 consiste en que se parte de la introducción del radical fluoro-clorobencilo en un anillo de dimetoxi-dibromo-benceno para luego obtener la 4-oxoquinolina por reacción con etil 3,3-dimetilaminoacrilato, mientras que en el documento D3 se divulga un proceso en el que el ácido difluoro-yodo-benzóico reacciona con etil 3,3-dimetilaminoacrilato para formar la 4-oxoquinolina y luego introducir por reacciones subsecuentes el anillo de cloro-fluoro-bencilo en la posición 6 de la 4-oxoquinolina para obtener elvitegravir.

El efecto técnico que causa la citada diferencia consiste en diseñar un proceso alternativo que permite obtener el compuesto elvitegravir con un mayor rendimiento.

El problema técnico objetivo que pretende resolver la invención consiste en: cómo

diseñar un proceso de síntesis química más corto que resulte en una vía alternativa para la producción de elvitegravir y que presente un mejor rendimiento.

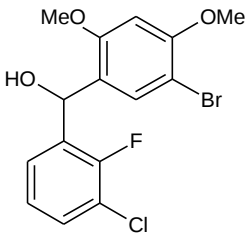
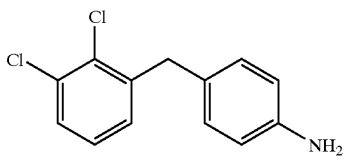
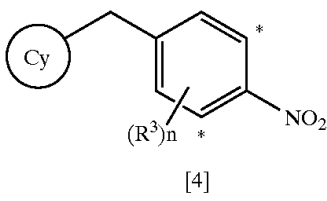
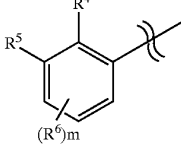
Sin embargo, el documento D2 divulga en el ejemplo 1-1 (Pág. 30, Párr. [0588]) un proceso para la síntesis de compuestos similares a elvitegravir en la que se acola un compuesto diclorobencilzinc a una estructura de 4-yodo-nitrobenceno, que después se amina y se hace reaccionar con dietil-etoximetilen-malonato con el fin de formar la 4-oxoquinolina y después introducir un sustituyente hidroxi-alquilo sobre el heteroátomo de la 4-oxoquinolina (Págs. 30 y 31, Párrs. [0589 a 0604]). En el ejemplo 3-75 se divulga el procedimiento específico para la obtención de elvitegravir por vía procedimiento convencional, es decir, el mismo divulgado en el documento D3 [Pág. 39 a 41, Párrs. [0668 a 0676]].

De esta manera, la persona del oficio normalmente versada en la materia contaba con la sugerencia o motivación de diseñar un procedimiento alternativo para la obtención de elvitegravir, ya que en el documento D2 se divulga un procedimiento por vía acople de anillos de fenilo sustituidos y de bencil-halo-benceno con el fin de obtener luego por reacción con un alquil-malonato una estructura de 4-oxoquinolina, bien sea por vía de reacción de un derivado bromo-benceno o por vía de reacción de un derivado nitrobenceno. Y dado que no existe divulgación suficiente en cuanto a la existencia de un rendimiento mejorado por la ruta alternativa que presenta la solicitud, es posible concluir con certeza que la materia reclamada no cumple con el requisito de nivel inventivo.

De los intermediarios:

La reivindicación 5 consiste en: “Un compuesto seleccionado de un compuesto de fórmula 15 (...)”.(Radicado No. 10-037836 de 29 de junio de 2010).

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

Características esenciales	D1	D2
Rv. 5 Compuesto de fórmula 15 	 Párr. [0518]	 Pág. 23, Párr. [0468] Método 1-1  Cy es (R⁶)_m y R⁴ y R⁵ son halógenos, R⁶ es halógeno o alquilo (Pág. 4, Párr. [0045]).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la materia reclamada porque divulga un compuesto intermediario de síntesis de elvitegravir que corresponde a 4-(2,3-dicloro-bencil)-fenil-amina (Pág. 33 Párr. [0518]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 5, y las enseñanzas del documento D1 consiste en los sustituyentes de los anillos, que corresponden a dos grupos metoxi en las posiciones 2 y 4 y un átomo de bromo sobre el anillo de fenilo, además el grupo metilen del bencilo se encuentra sustituido por –OH y los halógenos del grupo fenilo inferior son cloro y flúor.

No hay evidencia de un efecto técnico inesperado como consecuencia de las diferencias en los sustituyentes.

Por lo tanto, el problema técnico que pretende resolver la invención se puede formular así: cómo diseñar intermediarios que permitan la obtención de elvitegravir por rutas sintéticas alternativas.

Sin embargo, la persona versada en la materia conociendo las enseñanzas del documento D2 se vería motivada a introducir diferentes sustituyentes sobre los anillos de fenilo o bencilo con el fin de diseñar rutas de síntesis alternativas. Por lo anterior, es posible concluir que en ausencia de elementos que den cuenta de un efecto inesperado, a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 era posible derivar los elementos estructurales del intermediario de fórmula 15 reclamado, por lo cual no tiene nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20060019906	1 – 28	Nivel inventivo
D2	US20050239819	1 – 28	Nivel inventivo
D3	WO2005112930	1 – 28	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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

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

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



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-03-19

Elaboró: John Fredy Hernandez Montaño
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez