

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:10006

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-114749

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 06 de septiembre de 2011, con el N° 11-114749-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Gilead Sciences, Inc., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "MÉTODO DE PREPARACIÓN DE UN INHIBIDOR DE CITOCROMO P450 MONOOXIGENASA, Y PRODUCTOS INTERMEDIOS INVOLUCRADOS", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2010/029633 del 01 de abril de 2010.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 640 del 15 de marzo de 2012, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el segundo examen de fondo mediante Oficio N° 17326, notificado por fijación en lista el 17 de septiembre de 2013, se requirió nuevamente 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, 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° 11-114749-00010-0000 del 10 de diciembre de 2013, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 13 que remplaza(n) 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. Adicionalmente, modifica el título de la presente solicitud, el cual quedará de la siguiente manera: "PROCESO DE SÍNTESIS DE COBICISTAT"

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:10006
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-114749

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 las reivindicaciones 1 a 13, no cumplen 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 un proceso sintético alternativo para obtener el inhibidor de citocromo P450 Cobicistat. Para resolver este problema técnico se presenta un proceso de síntesis que involucra la reacción secuenciada integrada por diversos intermediarios.

6.2. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el Estado de la Técnica es el 03 de abril de 2009, 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	WO2008010921	“Modulators of pharmacokinetic properties of therapeutics”	Enero 24 de 2008
D2	WO2008103949	“Modulators of pharmacokinetic properties of therapeutics”	Agosto 28 de 2008
D3	<i>Journal of Organic Chemistry. 2007. 72: 10009 – 10021</i>	“Dimerization and Isomerization Reactions of α – Lithiated Terminal Aziridines”	Noviembre 17 de 2007

El documento D1¹ divulga compuestos inhibidores de citocromo P450 y su proceso de obtención

¹http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2008010921A2&KC=A2&FT=D&ND=&date=20080124&DB=&locale=en_EP

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:10006
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-114749

El documento D2² divulga compuestos inhibidores de citocromo P450 y su proceso de obtención

El documento D3³ divulga la dimerización de aziridinas que contienen litio, para la síntesis de compuestos con actividad biológica.

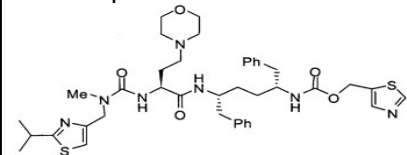
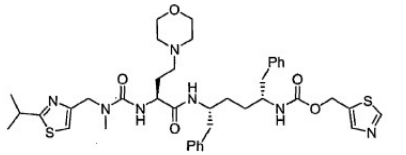
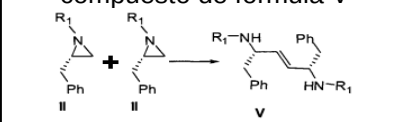
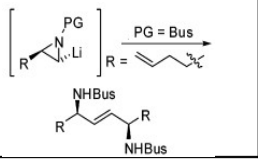
6.3. Nivel Inventivo.

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 proceso de síntesis reclamado en la solicitud no tiene Nivel Inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: “Un método para preparar un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo que comprende...” (Ver páginas 5 y 6 del radicado N° 11-114749-00010-0000)

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en el (los) documento(s) D1 y D3, que representa(n) el Estado de la Técnica:

Tabla 1

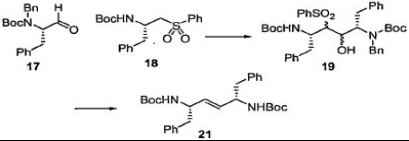
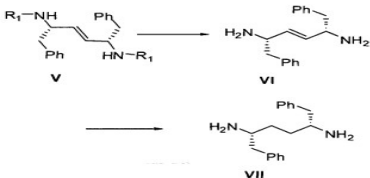
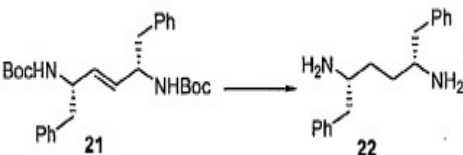
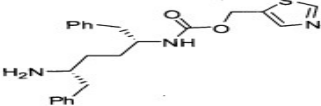
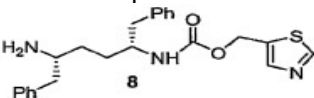
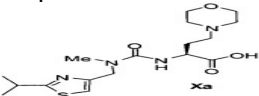
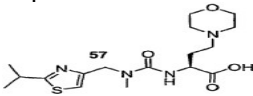
Características esenciales	D1	D3
Método de preparación del compuesto de Fórmula I 	Método de preparación del compuesto de Fórmula S 	No se menciona
Dimerizar un compuesto de fórmula II para obtener un compuesto de fórmula V 	Dimerizar los compuestos 17 y 18 para obtener un compuesto 19 y desproteger para obtener el compuesto 21	Dimerización de aziridinas 

2[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2008103949A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20080828&DB=&locale=en_EP)
CC=WO&NR=2008103949A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20080828&DB=&locale=en_EP
3<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo701901t>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:10006
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-114749

R¹ es SO₂NR_aR_b		
Desprotección del compuesto V para obtener compuesto VI y reducción para compuesto VII 	Desprotección y reducción del compuesto 21 para obtener compuesto 22 	No se menciona
Acoplar el compuesto VII para obtener compuesto IX 	Acoplar el compuesto 22 para obtener el compuesto 8 	No se menciona
Acoplar el compuesto IX al compuesto Xa para obtener el compuesto de Fórmula I 	Se acopla el compuesto 8 con el compuesto 57 para obtener el compuesto de Fórmula S 	No se menciona

Como se dijo anteriormente, el documento D1 es considerado el Estado de la Técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga la síntesis del compuesto de Fórmula S como inhibidor del citocromo P450 (Documento D1, Pág. 189, esquema 8, compuestos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 8 y Pág. 217, esquema 22, compuestos 57 y S).

La diferencia entre el proceso de síntesis definido en la reivindicación 1, y la síntesis mencionada en el documento D1 consiste en que en la invención, el compuesto de fórmula V se obtiene mediante la dimerización de las aziridinas de fórmula II, mientras que en D1, el compuesto de fórmula 21 se obtiene por condensación tipo aldol entre los compuestos 17 y 18, generando el compuesto 19, el cual se deshidrata para obtener el compuesto 20 y se desprotege para obtener el compuesto 21.

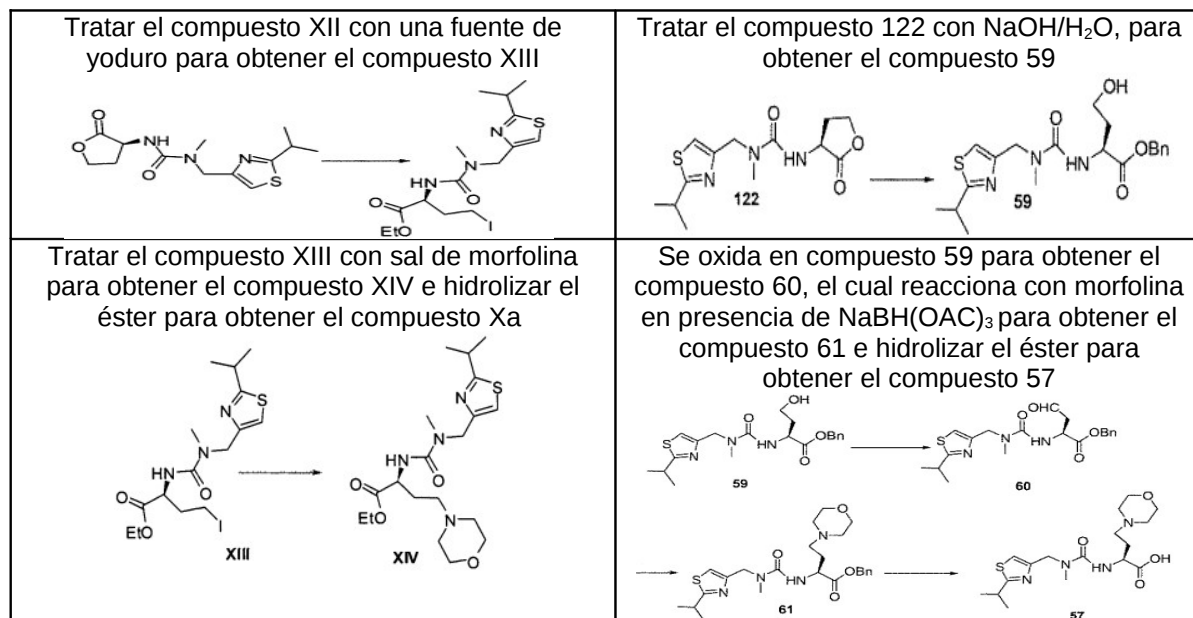
Esta diferencia al parecer no concede ningún efecto técnico inesperado o sorprendente al proceso sintético de la presente invención, con respecto al mencionado en D1, porque no es evidente que el proceso reclamado en la solicitud tenga un porcentaje de rendimiento superior o genere menor de subproductos colaterales con respecto al proceso sintético. Además, R¹ en la invención y los grupos Boc, Bn y PhSO₂ son grupos protectores, los

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:10006

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-114749



El documento D2, es considerado el Estado de la Técnica más cercano al proceso definido en la reivindicación 4, porque divulga la síntesis del ácido 2 – [N´– metil – N´– (2 – isopropil tiazol – 4 – ilmetil) ureido] – 4 – morfolin butanoico, como intermediario para la obtención del Cobicistat, inhibidor de citocromo P450 (Documento D2, Pág. 257, esquema 23).

La diferencia entre el proceso de síntesis de la invención, con respecto al proceso sintético de D2, radica en que el proceso sintético de la invención menciona la apertura del anillo lactona del compuesto XII usando un compuesto de yoduro, mientras que en D2, la apertura del grupo lactona del compuesto 122 se realiza en presencia de NaOH.

Esta diferencia al parecer no concede ningún efecto técnico inesperado o sorprendente al proceso sintético de la presente invención, con respecto al mencionado en D1, porque no es evidente que el proceso reclamado en la solicitud tenga un porcentaje de rendimiento superior o genere menor de subproductos colaterales con respecto al proceso sintético.

El Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el proceso de síntesis conocido en D2 para obtener un proceso de síntesis alternativa que permita obtener el compuesto ácido 2 – [N´– metil – N´– (2 – isopropil tiazol – 4 – ilmetil) ureido] – 4 – morfolin butanoico, como intermediario para la obtención del Cobicistat, inhibidor de citocromo P450?

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:10006
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-114749

D2 menciona en el esquema 23, menciona el compuesto 59, el cual es resultante de la apertura hidrolítica del anillo de lactona, de tal manera que el grupo OH se considera como un grupo saliente.

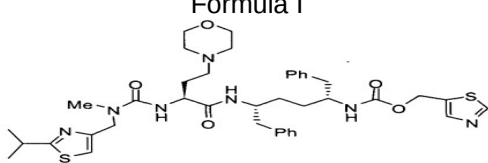
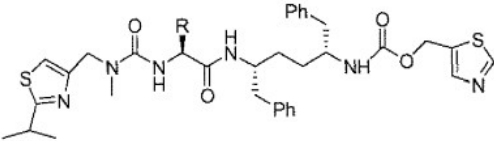
Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia y conocedora de los conceptos divulgados en D2, sin emplear un mayor esfuerzo, modificaría la obtención del compuesto 59, de tal manera que la apertura hidrolítica del anillo de lactona genere un grupo saliente distinto a OH (por ejemplo halógeno), de tal manera que se acople la morfolina de acuerdo a los pasos posteriores, para obtener el proceso de síntesis propuesto en la presente invención, de manera obvia o evidente.

En consecuencia, la reivindicación 4, de acuerdo a lo divulgado en D2, carece de Nivel Inventivo.

Las reivindicación dependiente 5, no menciona características inventivas adicionales al proceso de síntesis, porque D2 divulga la obtención del compuesto 122, mediante la reacción entre el compuesto 9 (pág. 266) y el compuesto 121, obteniendo el compuesto 122 (pág. 320, esquema 69). Por lo tanto, se considera que dicha reivindicación tampoco tienen Nivel Inventivo.

La reivindicación 13 reclama un método de para preparar el compuesto de fórmula (Páginas 13 y 14 del radicado N° 13 – 114749 – 00010 – 0000)

Tabla 3

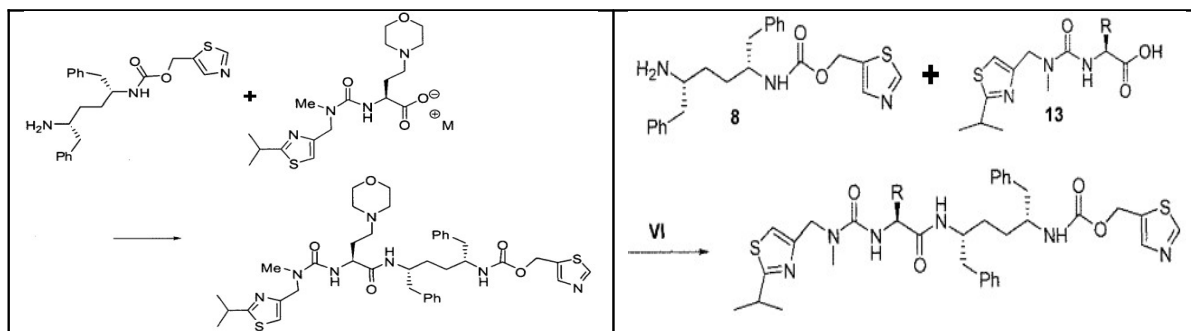
Características esenciales	D2
Método de preparación del compuesto de Fórmula I 	Método de preparación del compuesto 
Reacción entre los compuestos IX y X para obtener el compuesto I	Reacción del compuesto 8 con el compuesto 13 en presencia de EDC (1 – (dimetilaminopropil) 3 – etilcarbodiimida), para obtener el compuesto

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:10006

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-114749



El documento D2, es considerado el Estado de la Técnica más cercano al proceso definido en la reivindicación 13, porque divulga la síntesis de compuestos inhibidores de citocromo P450, por reacción entre el N – (4 – amino – 1 – bencil – 5 – fenil pentilamino) (tiazol – 5 – ilmetoxi) carboxamida (compuesto 8) con un derivado de ácido 2 – [N' – metil – N' – (2 – isopropil tiazol – 4 – ilmetil) ureido] acético (compuesto 13), en presencia de ECD (Documento D2, Pág. 221, compuesto 13; pág. 224, esquema 8, compuestos 13 y el resultante en el paso VI).

La diferencia entre el proceso de síntesis de la invención, con respecto al proceso sintético de D2, radica en que el proceso sintético de la invención se emplea para obtener el Cobicistat (morfolin – 4 – iletil adyacente al grupo ureido), mientras que en D2, la síntesis se emplea para obtener otros compuestos inhibidores de citocromo P450 (Donde R puede ser H, metil, etil, bencil, entre otros).

Esta diferencia al parecer no concede ningún efecto técnico inesperado o sorprendente al proceso sintético de la presente invención, con respecto al mencionado en D2, porque a pesar de que los productos generados son diferentes, el proceso sintético se considera el mismo, por el mismo mecanismo y por empleo de los mismos intermediarios.

El Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el proceso de síntesis conocido en D2 para obtener un proceso de síntesis alternativa que permita obtener el Cobicistat, inhibidor de citocromo P450?

D2 menciona en la página 257, esquema 23, compuesto 57, el intermediario ácido 2 – [N' – metil – N' – (2 – isopropil tiazol – 4 – ilmetil) ureido] – 4 – morfolin butanoico.

Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia y conocedora de los conceptos divulgados en D2, sin emplear un mayor esfuerzo, modificaría la síntesis, de tal manera que cambiaría el compuesto 13 por el compuesto 57, para obtener el Cobicistat mediante el proceso de síntesis propuesto en la presente invención, de manera obvia o evidente.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:10006

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-114749

En consecuencia, la reivindicación 13, de acuerdo a lo divulgado en D2, carece de Nivel Inventivo.

Es oportuno aclarar que, contrario a lo afirmado por la solicitante, que el concepto de obviedad y evidencia para evaluar Nivel Inventivo, no solo contempla los conceptos visibles en el Estado de la Técnica, sino que también incluye los conocimientos básicos del campo técnico que compete a la persona versada en la materia, entre ellos el empleo de los Grupos Protectores del grupo amino, como parte del conocimiento básico de la persona versada en la Química Orgánica y en Síntesis Química, relevante en la invención.

En referencia al argumento de la solicitante, según el cual la síntesis propuesta es inventiva porque comprende etapas de dimerización del compuesto II, donde R es $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ que no es citada por el examinador, se menciona al solicitante que al evaluar la síntesis del compuesto de Fórmula I, en el Estado de la Técnica se encuentra que la mayoría de los intermediarios que comprenden la síntesis del Cobicistat, están definidos en los documentos D1 y D2, pero que mediante lo sugerido en D3, se puede modificar el proceso de síntesis mediante la obtención de uno de los intermediarios gracias a la dimerización de aziridinas. Es cierto que la diferencia consiste en que en la invención, la aziridina contiene el grupo $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, mientras que las aziridinas de D3 contienen el grupo Bus unido al nitrógeno; sin embargo, tanto el grupo $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ de la invención como el grupo Bus de D3 son grupos protectores del nitrógeno y se eliminan durante el proceso de síntesis, por lo tanto, cumplen la misma función y en la solicitud no hay evidencia, que la inclusión del grupo $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ optimice el proceso de síntesis con respecto a D1 como por ejemplo el incrementar el porcentaje de rendimiento de la reacción, conducir a la obtención de productos enantoméricamente puros, evitar la obtención de productos colaterales, entre otros. A raíz de esto, la síntesis sugerida en D1 es complementada por el proceso de dimerización de aziridinas de D3 permite a una persona versada en la materia desarrollar la invención propuesta en la presente solicitud, por lo cual, esta carece de Nivel Inventivo.

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:10006

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-114749

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “PROCESO DE SÍNTESIS DE COBICISTAT”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Gilead Sciences, Inc., entregándole(s) copia de la misma y 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 cinco (5) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 21 Feb 2014

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

ALICIA LLOREDA RICAURTE, notificacionespatentes@lloredacamacho.com

Elaboró: Dayron Alexander Ramirez Reyes

Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza

Revisó: Jose Luis Salazar Lopez

Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez