

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 36653

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-021230

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 ante esta Superintendencia el 02 de marzo de 2007 con el N° 07-021230-00000-0000, por la sociedad Bristol-Myers Squibb Company, a través de apoderado, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "SÍNTESIS DE BENZOXAZINONA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2005/031541 del 02 de septiembre de 2005.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 590 del 31 de marzo de 2008, habiéndose presentado oposición por parte de la sociedad Tecnoquímicas S.A., representada legalmente por su apoderado doctor José Luis Reyes Villamizar, oposición que una vez fue estudiada por el Despacho, sí desvirtuó la patentabilidad del objeto en estudio como se analizará más adelante.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 19465 y notificado por fijación en lista el 15 de diciembre de 2011 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 225 a 234 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° 07-021230-00014-0000 del 24 de abril de 2012, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 10 (Fls. 244 a 246) 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 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 10 contenidas en los folios 244 a 246, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Oposición presentada.

La sociedad opositora afirma que el objeto de la presente solicitud carece de nivel inventivo. Para tal efecto, cita como referencia los documentos: US 5519021 y US 5922864.

Con respecto al documento US 5519021, señala que si bien el proceso mencionado no es

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 36653

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-021230

idéntico al que se pretende proteger con la presente solicitud, hay varias similitudes entre ellas e uso del intermediario del tipo amino alcohol que es idéntico al intermediario de fórmula (I) que se toma como compuestos de partida para el proceso de obtención de efavirenz. Además, el proceso de la presente solicitud emplea reacciones que son comunes y reconocías por cualquier persona medianamente versada en la materia y que se encuentran reveladas en esta anterioridad.

En cuanto al documento US 5922864, la sociedad opositora afirma que dicha anterioridad enseña la obtención de efavirenz, utilizando el mismo compuesto de partida así como medios de reacción similares, para llegar al mismo compuesto final (Fls. 130 a 133).

Frente a tales argumentos, la solicitante presentó un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 6 reivindicaciones, dirigido a un proceso que genera la forma 1 de efavirenz, adicionalmente el nuevo capítulo contiene una limitación en la cual la primera base es K_2HPO_4 .

De acuerdo con lo expuesto, frente al nuevo capítulo reivindicatorio aportado, los argumentos presentados por la sociedad opositora en relación con el documento US 5922864 prosperan como elementos que permitan desvirtuar la patentabilidad de la solicitud que aquí se analiza, teniendo en cuenta que dicho documento divulga la obtención de efavirenz, utilizando el mismo compuesto de partida así como medios de reacción similares, para llegar al mismo compuesto final (Fls. 130 a 133).

6.2. Objeto de la invención.

El objeto de la invención consiste en proporcionar un proceso alternativo para la síntesis de un compuesto de fórmula III (efavirenz).

Para solucionar el problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un procedimiento de ciclación alternativo para formar el núcleo de benzoxazinona necesario para la síntesis de (S)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona) ó efavirenz.

6.3. Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 02 de septiembre de 2004, que corresponde a la fecha de la prioridad invocada.

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

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	J. Org. Chem. 1998, 63, 8536-8543	Practical Asymmetric Synthesis of Efavirenz (DMP266), an HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor	17/06/1998

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 36653

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-021230

D2	US 5922864	Efficient Synthesis of a 1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-one	13/07/1999
-----------	------------	--	------------

El documento D1 (Fls. 197 a 201) enseña métodos eficientes para la preparación del compuesto (S)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona) ó efavirenz. Dicho método evidencia la formación de un intermediario tipo carbamato.

El documento D2 (Fls. 144 a 158) divulga un método eficiente para la obtención del compuesto (S)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona usando una reacción de ciclización entre un intermediario amino alcohol y un alquil o aril cloroformiato y una base.

6.4. 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 método reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: "Un proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula (III), dicho proceso comprende: (1) poner en contacto un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, con cloroformiato de alquilo C1-6 en presencia de una primera base, en un solvente, a una temperatura de 50-55°C, bajo atmósfera ambiental, para dar un compuesto de fórmula (II), en donde la primera base es K₂HPO₄, en donde el solvente se selecciona del grupo constituido por THF, MeTHF, acetato de etilo, acetato de n-butilo, acetato de isopropilo, éter t-butílico de metilo (MTBE), tolueno, xilenos, acetonitrilo, acetona, metanol, etanol e isopropanol; (2) separar la capa orgánica y concentrarla para obtener el compuesto de fórmula (II) en solución; (3) poner en contacto el compuesto de fórmula (II) en solución con una segunda base NaOH a 50°C para obtener el compuesto de fórmula (III)" (Fl. 244).

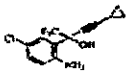
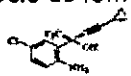
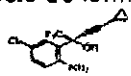
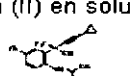
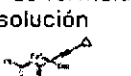
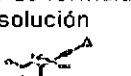
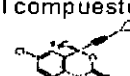
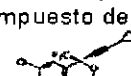
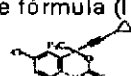
La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2, que representan el estado de la técnica:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 36653

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-021230

Características esenciales	D1	D2
(Paso 1) Poner en contacto un compuesto de fórmula (I) 	Poner en contacto un compuesto de fórmula (I) 	Poner en contacto un compuesto de fórmula (3) 
Cloroformionato de alquilo C1-6	Cloroformionato de metilo-nitrofenil cloroformionato	Cloroformiato de metilo-nitrofenil cloroformionato
T° 50-55°C	20-25°C/50-60°C	20-25°C/50-60°C
En presencia de una base: K ₂ HPO ₄	En presencia de una base: KHCO ₃ /KOH	En presencia de una base: KHCO ₃ /LiO-tBu/KOH
Un solvente: (THF, MeTHF, acetato de etilo, acetato de n-butilo, acetato de isopropilo, éter-t-butílico de metilo (MTBE), tolueno, xilenos, acetonitrilo, acetona, metanol, etanol e isopropanol)	MTBE, tolueno/heptano	MTBE, tolueno, heptano, alcohol isopropílico/etanol
(Paso 2): Separar la capa orgánica y concentrarla para obtener el compuesto de fórmula (II) en solución 	Separar la capa orgánica y concentrarla para obtener el compuesto de fórmula (II) en solución 	Separar la capa orgánica y concentrarla para obtener el compuesto de fórmula (II) en solución 
(Paso 3): Poner en contacto el compuesto de fórmula II en solución con:	(Paso 3): Poner en contacto el compuesto de fórmula II en solución con:	(Paso 3): Poner en contacto el compuesto de fórmula II en solución con:
- Una segunda base (NaOH)	- Una segunda base (KOH)	- Una segunda base (KOH/LiO-t-Bu)
- 50°C	- 20-25°C	- 20-25°C
Para obtener el compuesto de fórmula (III) 	Para obtener el compuesto de fórmula (III)  (III)	Para obtener el compuesto de fórmula (III) 

Como se dijo anteriormente, el documento D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, el cual divulga métodos estereoselectivos para la obtención de inhibidores de transcriptasa reversa de VIH como el efavirenz de un alto porcentaje de pureza.

En el primer método se requieren dos pasos para llevar a cabo la reacción: el primer paso, involucra la formación de carbamato (acilación) que se logra por la reacción de un amino alcohol (intermediario 14) con cloroformiato de metilo en condiciones básicas (bicarbonato de potasio) y un solvente orgánico (tolueno/heptano, MTBE) (esquema 8, pág. 8542-8543, Fls. 200 y 201); el segundo paso consiste en formación del compuesto de interés (efavirenz) por ciclación del carbamato previamente formado por la adición de una base (KOH) en un medio de reacción orgánico. Posterior a esto se hace separación de fase acuosa y orgánica con un rendimiento de 83%.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 36653

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-021230

En el segundo método se requiere un solo paso de reacción e involucra la formación de carbamato (reacción de acilación) que se logra por la reacción del amino alcohol (intermediario 14) con nitrofenilcloroformiato en condiciones básicas (utilización de bicarbonato de potasio para lograr condiciones de pH adecuadas) y un solvente orgánico (MTBE). Posterior al establecimiento de estas condiciones se genera el carbamato in situ y se presenta el cierre del anillo por la adición de una base (KOH) generando el compuesto efavirenz. Como paso siguiente se hace separación de fases acuosas y orgánica, se hace un cambio de solvente (alcohol isopropílico), concentrando la fase orgánica para su posterior cristalización con agua/alcohol isopropílico obteniéndose un rendimiento de 90 y 99,5% de pureza (pág. 8540, Fl. 199).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el procedimiento del documento D1, consiste en que para el primer paso de reacción donde se forma el producto carbamato se usa como base (K₂HPO₄) y para el segundo paso de reacción donde se produce la ciclación y posterior formación del compuesto efavirenz se utiliza como base el NaOH.

Según lo divulgado en la descripción, el proceso de síntesis reclamado presenta un porcentaje de rendimiento entre el 78 y el 90% (Fls. 39 y 41) cuando se incluyen los cambios en el medio de reacción, especialmente en la adición de la base NaOH en el paso final para la obtención de (S)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (efavirenz); por tal motivo, el hecho de modificar las condiciones de reacción y hacer un cambio en las bases utilizadas no evidencia un efecto técnico que mejore los porcentajes de rendimiento del compuesto final comparado con lo que enseña el documento D1.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo generar un procedimiento alternativo a los conocidos en el documento D1 para obtener el compuesto (S)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona o efavirenz?

Ahora bien, la utilización de diferentes medios de reacción (bases y solventes) para el desarrollo de los dos pasos de reacción principales para la obtención del compuesto efavirenz, ya está divulgada en el documento D2, que se refiere a diferentes procedimientos para la elaboración de (S)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona o efavirenz (Ej. 1-9; reivindicación 1, Fls. 149 y 150). Dichos procedimientos utilizan un intermediario amina como compuesto iniciador de la reacción, el cual se combina con un cloroformiato de alquilo (Ej. 6, Fls. 149 y 150).

Por otro lado, se menciona que los solventes empleados como medio de reacción pueden ser intercambiables y se seleccionan entre: acetonitrilo, alcoholes C1-6, MTBE, NMP, tolueno, DMCA, THF, etc. (tablas 1 y 2, Fl. 150); además, dichos solventes son combinados según la etapa o paso con una base intercambiable, dentro de las que se encuentran KOH, NaOH, carbonatos de sodio o potasio, bicarbonatos de sodio o potasio, sales de litio (LiO-t-Bu) (tablas 1 y 2, Fl. 150) las cuales permiten el manejo adecuado de rangos de pH específicos para llevar a cabo la reacción, de igual modo, el intercambio de los solventes permite que se logren rendimientos de reacción del 92 al 96%.

Se debe tener en cuenta que en la descripción de la presente solicitud se revela que dentro de las posibles bases utilizadas para llevar a cabo las reacciones tanto del primer como

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 36653

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-021230

segundo paso, se encuentran bicarbonatos de sodio o potasio, carbonatos de sodio o potasio, hidróxidos de sodio o potasio, así como t-butóxidos (LiO-tBu) y bases anhidras (Fl. 37); las cuales corresponden a bases reveladas en los documentos D1 y D2.

En consecuencia, resulta obvio para la persona del oficio normalmente versada en la materia referirse a las enseñanzas divulgadas en el documento D2, con el fin de intercambiar los solventes y bases dados a conocer en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual la reivindicación 1 no tiene nivel inventivo.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 10 no mencionan características adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

En referencia al argumento de la solicitante, según el cual en la mayoría de los ejemplos de D1 y D2 el segundo paso de conversión se lleva a cabo antes de la respectiva reacción en que las capas son separadas, mientras que en la solicitud en estudio, la conversión al compuesto final se lleva a cabo después de separar la capa orgánica y que solo hasta ese momento se agrega el NaOH para completar el proceso de reacción, tal como se dijo en el concepto técnico, tanto el documento D1 como el documento D2 hacen referencia a una separación del intermediario carbamato previo a la ciclación. En el caso del documento D1 (pág. 8539), divulga dos pasos de reacción que involucra la formación y aislamiento del intermediario carbamato de metilo previo a la ciclación y formación de efavirenz.

En el caso del documento D2 en los ejemplos 5 a 9, se establece que previa a la separación de fases de la mezcla de reacción que contienen el carbamato, el cual se utilizará para la ciclación y formación del compuesto de interés, se hace un enriquecimiento de la fase orgánica que lo contiene mediante agitación con el fin de obtener una mayor cantidad de éste, que conlleva un mayor porcentaje de rendimiento en la reacción siguiente que se llevará a cabo. Adicionalmente, luego de dicha separación se lleva a cabo la reacción de ciclación con un agente básico.

Así entonces, lo revelado en los documentos D1 y D2 es comparable con la etapa (2) reivindicada en la presente solicitud, la cual consiste en separar la capa orgánica y concentrarla para obtener el compuesto de fórmula (II), lo que corresponde a una similitud entre las anterioridades y la presente solicitud.

Con respecto a la utilización de la base K₂HPO₄, se aclara nuevamente que si bien en ninguna de las anterioridades se revela esta base, la persona del oficio normalmente versada en la materia que conozca procesos de síntesis orgánica y que conozca las diferentes bases utilizadas en ésta, estaría motivada a intercambiar las bases conocidas para así lograr condiciones de reacción alternativas a las conocidas para obtener (S)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona o efavirenz.

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: Declarar fundada la oposición presentada por el doctor José Luis

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 36653

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-021230

Reyes Villamizar, quien actúa en calidad de apoderado de la sociedad Tecnoquímicas S.A., de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "SÍNTESIS DE (S)-6-CLORO-4-CICLOPROPILETINIL-4-TRIFLUOROMETIL-1,4-DIHIDRO-2H-3,1-BENZOXAZIN-2-ONA".

ARTÍCULO TERCERO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Álvaro Correa Ordóñez, en su calidad de apoderado de Bristol-Myers Squibb Company, y al doctor José Luis Reyes Villamizar, en su calidad de apoderado de Tecnoquímicas S.A., sociedad opositora, o a quienes hagan sus veces, entregándoles copia de la misma y advirtiéndoles 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 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE
Dada en Bogotá D.C., el 15 Jun 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E),


CARMEN LÚGIA VALDERRAMA ROJÁS

Doctor
ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ
Av. 82 N° 10-62 Piso 6
Bogotá D.C.

Doctor
JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR
Carrera 17 N° 88-23 Of. 205
Bogotá D.C.

Elaboró: Lina Patricia Forero Tobaría ✓
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza ✓
Revisó: Carlos Daniel Lemus Giraldo ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓