

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CRE.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-021230- -00010-0000

Fecha: 2011-05-12 15:33:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

Bogotá, D.C.,

Abogado

ALVARO CORREA ORDOÑEZ

ASUNTO

Radicación 07-21230
Trámite 011
Evento 378
Actuación 519
Oficio
Folios 011

07791

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (Fase Nacional)

☐

Cap.I

☐

Cap. II

☐

No. Solicitud Internacional PCT/US2005/031541

Fecha de Presentación Internacional 02 Septiembre 2005

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios 27 a 42 como se radicó inicialmente.
Reivindicaciones: Folios 43 a 46 como se radicó inicialmente
Folios 193 a 195 modificadas en fase nacional.
Oposiciones: Folios 124 a 171 y 175 a 186 Tecnoquimicas
Respuesta del solicitante: Folios 191 a 192
Prioridad: US 60 606702 (02 Septiembre 2004)

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Síntesis de Benzoxazinona"

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de métodos alternativos de obtención de compuestos del tipo benzoxazinona como (S)-6- cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona) como inhibidores de la transcriptasareversa del VIH.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona procedimiento de ciclación alternativo menos contaminante, 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).

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D265/18

3. De la Solicitud de Patente

Título

Se sugiere modificar el título teniendo en cuenta que se trata de la síntesis de un compuesto específico y no un grupo de compuestos como se presenta actualmente.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Claridad

Las reivindicaciones 1 y 4 contienen los términos "primera base" y "segunda base" los cuales no son claros y no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término concreto.

Las reivindicaciones 1 y 4 contienen el término "aproximadamente", el cual es impreciso por lo que no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

Soporte

Las reivindicaciones 1 y 4 hacen referencia a una rango de temperaturas de reacción para dos de los pasos de preparación del compuesto de formula (III) que son 20 a 56°C y 47 a 52°C respectivamente, sin embargo, dichos rangos no están representados en la memoria descriptiva ya que en esta solo se da a conocer valores de temperatura de reacción para cada uno de los pasos, 50 y 55°C (folios 35, 38 y 39) y 50°C (folios 35, 36 y 40) respectivamente, por lo cual se sugiere al solicitante limitar dicho parámetro o condición a los valores que se encuentran soportados.

4. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Tecnoquímicas

El opositor argumenta que el objeto de reivindicación no cumple con los artículos 14, 16 y 18 de la decisión 486 de 2000 dado que lo revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la misma frente a los documentos D1: US5519021 (21 mayo 1996), D2: US 5922864 (13 julio 1999) al considerar:

D1 revela compuestos de formula (I), combinaciones de los mismos, o de sus sales, en la inhibición de la HIV transcriptasa reversa. Describe en forma detallada procesos de síntesis o de obtención de los compuestos de formula I, entre los que se encuentra perfectamente identificado el (S)-6- cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona) ó efavirenz.

Si bien es cierto que el proceso no es idéntico al revelado en la solicitud colombiana, se observa claramente la obtención de efavirenz, mediante el uso de un intermediario del tipo amino alcohol que es idéntico al intermediario de formula (I) que se toma como compuesto de partida para el proceso de obtención que se expresa en la presente solicitud al que posteriormente se le harán las correspondiente acilación del grupo amino (con la adición de cloroformiato de alquilo) y posterior deshidratación con base fuerte para el cierre del anillo. Reacciones que son comunes y reconocidas por cualquier persona medianamente versada en la materia.

D2 revela un método para la preparación del compuesto S)-6- cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona) ó efavirenz, el cual es llevado a cabo usando una reacción de ciclización del intermediario amino alcohol con un alquil o aril cloroformato y una base. Dicho proceso usa el mismo compuesto de partida y medios de reacción similares para llegar al mismo compuesto final que se pretende proteger con esta solicitud.

Esta anterioridad contiene absolutamente todas las características que sustentan tanto la novedad como el nivel inventivo de la solicitud en trámite; menciona específicamente los mismos intermediarios de síntesis, las mismas condiciones de temperatura y ambiente de reacción, los mismos tipos de solventes y bases para

la reacción, los mismos reactivos (cloroformatos), y además, el proceso consiste también en dos pasos.

Respuestas del Solicitante

El solicitante en su respuesta frente a lo argumentado por el opositor TECNOQUIMICAS, presenta un nuevo capítulo reivindicatorio con 6 reivindicaciones (folio 193 a 195). Dicho pliego subsana las objeciones que por novedad y nivel inventivo plantea la sociedad opositora en cuanto a que esta dirigido exclusivamente a un proceso que general la forma 1 de Efavirenz cada una y todas las veces y que como tal no se encuentra enseñado o sugerido en las referencias citadas por el señor opositor.

Adicionalmente las nuevas reivindicaciones contienen una limitación en la cual la primera base es K₂HPO₄, la cual presenta importantes ventajas en relación a las demás bases opcionadas ya que conlleva a un mejor perfil de reacción, mayor rendimiento y menores impurezas.

Respuesta del Examinador Técnico

Luego de evaluar los documentos presentados por el opositor y teniendo en cuenta los cambios realizados en el capítulo reivindicatorio en cuanto a la reivindicación de procedimiento para la obtención de la forma 1 de Efavirenz, esta oficina aclara que los documentos D1 y D2 presentados en la Oposición no desvirtúan la Novedad del objeto de esta solicitud, sin embargo se tendrán en cuenta para el análisis de nivel inventivo dentro del Examen de Patentabilidad.

5. 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 02 Septiembre 2004 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	J. Org. Chem. 1998, 63, 8536 - 8543	Practical Asymmetric Synthesis of Efavirenz (DMP 266), an HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor	17 junio 1998
D2	US 5922864	Efficient Synthesis of a 1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-one	13 julio 1999
D3	WO 99/11600	Process For Enhancing The Optical Purity Of 2r-[1-Hydroxy- 1-Trifluoromethyl- 3-Cyclopropylpropyn-2yl] -4-Chloroaniline	11 marzo 1999

D1 divulga métodos estereoselectivos para la obtención de inhibidores de transcriptasa reversa de VIH como el Efavirenz de una alto % de pureza. Dicho método evidencia la formación de un intermediario tipo carbamato.
URL: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo981170l>

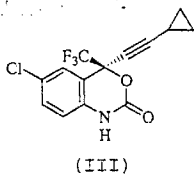
D2 divulga un método eficiente para la obtención del compuesto (S)-6- cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona) usando una reacción de ciclización entre un intermediario amino alcohol y un alquil o aril cloroformiato y una base.
URL:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=5922864A&KC=A&FT=D&date=19990713&DB=&locale=en_EP

D3 divulga método par aaumentar la pureza del compuesto (S)-6- cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona)
URL:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=9911600A1&KC=A1&FT=D&date=19990311&DB=&locale=en_EP

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

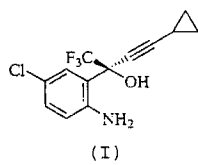
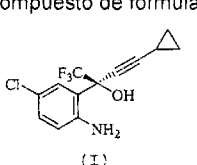
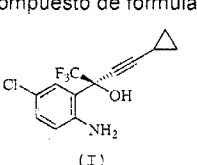
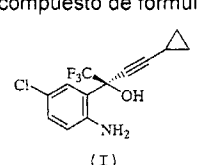
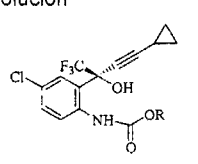
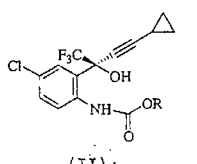
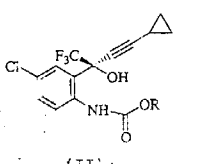
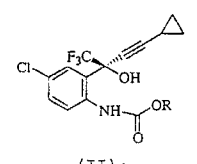
Nivel Inventivo (Art18 D486).

La reivindicación 1 consiste en un proceso para la síntesis de la forma 1 de un compuesto de fórmula (III)



Dicho proceso comprende:

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2	D3
(PASO 1) Poner en contacto un compuesto de formula (I)  (I) Con:	(Esquema 8- páginas 8539-8540;8542-8543) Poner en contacto un compuesto de formula (I)  (I) Con:	(Ejemplos 4 a 9- columnas 15 a 20) Poner en contacto un compuesto de formula (3)  (I) Con:	(Ejemplos 4 a 9- columnas 15 a 20) Poner en contacto un compuesto de formula (3)  (I) Con:
- Cloroformionato de alquilo (C1-C6)	Cloroformionato de metilo – nitrofenil cloroformionato	Cloroformionato de metilo – nitrofenil cloroformionato	4-nitrofenil cloroformionato
- Aproximadamente 20-56°C	20-25°C / 50-60°C	20-25°C / 50-60°C	25°C
En presencia de:	En presencia de:	En presencia de:	En presencia de:
- Una base (K ₂ HPO ₄)	Una base (KHCO ₃ / KOH)	Una base (KHCO ₃ / LiO-t-Bu / KOH)	Una base (KHCO ₃)
- 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, isopropanol)	MTBE, Tolueno/heptano	MTBE, Tolueno, heptano, Alcohol isopropílico /etanol	MTBE
(PASO 2) Separar la capa orgánica y concentrarla para obtener el compuesto de formula (II) en solución  (II):	Separar la capa orgánica y concentrarla para obtener el compuesto de formula (II) en solución  (II):	Separar la capa orgánica y concentrarla para obtener el compuesto de formula (II) en solución  (II):	Separar la capa orgánica y concentrarla para obtener el compuesto de formula (II) en solución  (II):
(PASO 3) Poner en contacto el compuesto de formula (II) en solución con:	(PASO 3) Poner en contacto el compuesto de formula (II) en solución con:	(PASO 3) Poner en contacto el compuesto de formula (II) en solución con:	(PASO 3) Poner en contacto el compuesto de formula (II) en solución con:
- Una segunda base	Una segunda base (LiO-t-Bu en hexano ó KOH)	Una segunda base (KOH/ LiO-t-Bu /	Una segunda base (KOH)
- Aproximadamente 47-52°C	20-25°C	20-25°C	20-25°C
Para obtener el compuesto de formula (III) como una solución de acetato de etilo	Para obtener el compuesto de formula (III)	Para obtener el compuesto de formula (III)	Para obtener el compuesto de formula (III)
(PASO 4) Lavar con agua, agregar heptano(s) al la solución de acetato de etilo y lavar con HCL acuoso, agua, KHCO3 acuoso, y agua; destilar el solvente y cristalizar el compuesto de formula (III) a partir de heptano-EtOAc.	Lavar la solución que contiene el compuesto de formula (III) con agua. Acido acético.	- Cristalización con mezcla agua./ etanol en presencia de HCl ó Acido acético. - Cristalización con mezcla tolueno/heptano en presencia de HCl	- Cristalización con mezcla Etanol /alcohol isopropílico presencia de Acido acético. - Cristalización con mezcla propanol /alcohol isopropílico presencia de Acido acético

El documento **D1**, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga un **método eficiente** para la preparación del compuesto (S)-6- cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona) ó efavirenz.

Las condiciones que se requieren para llevar a cabo la reacción están dadas por **dos pasos importantes**: el **primero** la formación de carbamato (reacción de acilación) que se logra por la reacción de un amino alcohol (intermediario) con cloroformiato de alquilo (preferiblemente cloroformiato de metilo) en condiciones básicas (bicarbonato de potasio) en solvente orgánico (tolueno) (Esquema 8- páginas 8542-8543); el **segundo** consiste en formación del compuesto de interés (Efavirenz) por ciclación del carbamato previamente formado por la adición de una base (LiO-t-Bu ó KOH) en un medio de reacción orgánico (hexano). Posterior a esto se hace separación de fases acuosas y orgánica, concentrando la fase orgánica y se agrega un ácido (HCl o ácido acético) para su posterior cristalización con agua/alcohol isopropílico obteniéndose un rendimiento de 90 al 94 %.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el procedimiento de D1 consiste en que para el primer paso de reacción donde se forma el producto carbamato se usa como base (K_2HPO_4) y para el segundo paso de reacción donde se produce la ciclación y posterior formación del compuesto de interés (Efavirenz) se utiliza como base NaOH.

No se aprecia un rendimiento mayor al divulgado en D1 cuando se incluyen los cambios en el medio de reacción (bases y solventes) para la obtención de (S)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona) ó efavirenz puesto que el rendimiento del procedimiento de la solicitud está entre 78 y 90% (folios 36, 39 y 40) comparado con el dado a conocer en D1 que se encuentra entre 90 y 94%.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo generar un procedimiento alternativo al conocido en D1 para obtener el compuesto (S)-6- cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona) ó efavirenz.

Sin embargo, 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 de interés, 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) ó efavirenz (columna 11, tablas 1 y 2; ejemplos 1 a 9). Dichos procedimientos utilizan como solventes intercambiables para la reacción acetonitrilo, alcoholes C1-C6, MTBE, NMP, Tolueno, DMCA, THF, entre otros; 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 ó potasio, Sales de litio (LiO-t-Bu), las cuales permiten el manejo adecuado de rangos de pH específicos para llevar a cabo la reacción.

De igual manera en el capítulo descriptivo de la presente solicitud se revela que dentro de las posibles bases utilizadas para llevar a cabo las reacciones tanto del primer como segundo paso, se encuentran bicarbonatos de sodio ó potasio, carbonatos de sodio ó potasio, hidróxidos de sodio o potasio así como t-butoxidos (LiO-t-Bu) y bases anhidras (folio 37); las cuales corresponden a bases ya reveladas en el estado de la técnica tanto por el documento D1 como por D2.

En consecuencia, el experto en la materia, podría intercambiar los solventes y

bases dados a conocer en D1 por lo solventes y bases revelados en D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Dado que las reivindicaciones dependientes 2 a 4 no proporcionan un elemento inventivo a la reivindicación 1 se considera que no son inventivas

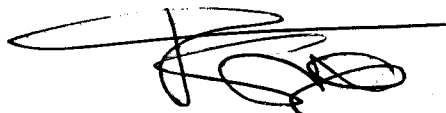
7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	J. Org. Chem. 1998, 63, 8536 -8543	1-4	Nivel Inventivo
D2	US 5922864	1-4	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.

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
_____ **13 MAYO 2011**

CONCEPTO TÉCNICO No.1541	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202093
------------------------------------	---