

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

2020
Bogotá, D.C.,



No. 07-021230- -00012-0000

Fecha: 2011-12-14 15:47:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

Abogado **ALVARO CORREA ORDOÑEZ**

ASUNTO Radicación 07-21230
 Trámite 011
 Evento 378
 Actuación 519
 Oficio
 Folios 010 9465

Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐
 Via 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	02 Marzo 2007
Reivindicaciones:	Folios 43 a 46	02 Marzo 2007
	Folios 193 a 195	23 Septiembre 2008
	Folios 213 a 215	02 Agosto 2011
Oposiciones:	Folios 124 a 171/175 a 186	27 Junio 2008
Respuesta a Oposición:	Folios 191 a 192	23 Septiembre 2008
Respuesta del solicitante:	Folios 208 a 212	02 Agosto 2011
Prioridad:	US 60 606702	02 Septiembre 2004

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Síntesis de (S)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona" (modificado en folio 210).

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 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

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

- Las reivindicaciones 1 y 6 hacen referencia a la misma materia inventiva, ya que se refieren al proceso de obtención del compuesto III que involucra los mismos pasos de reacción.
- La reivindicación 6 hace relación al proceso para la síntesis de la forma 1 de un compuesto de formula (III). Sin embargo, no es claro a que se refiere con la expresión "forma 1" puesto que puede hacer referencia a la forma cristalina, a isómeros, sales, hidratos, etc. Así mismo, es importante señalar que en el caso que se refiera a una forma cristalina, dentro del proceso que cubija la reivindicación 6 no se presenta una etapa de obtención de dicho cristal (cristalización).
- Las reivindicaciones 5 y 9 a 11 hacen referencia a un proceso donde se obtienen un cristal de forma 1. Lo anterior no es claro ya que un proceso no debe caracterizarse por el resultado a alcanzar, es decir el compuesto que se obtiene, sino por las etapas con las cuales se logra dicho compuesto. Así mismo, una forma cristalina debe caracterizarse adecuadamente por sus parámetros fisicoquímicos, tales como:
 - El Patrón de Difracción de Rayos X en mono cristal, que es específico de cada polimorfo, por lo cual, si la reivindicación caracteriza el polimorfo mediante este Patrón, no se exigirá otro dato.
 - El Patrón de Difracción de Rayos X en polvo (XRPD), el cual debería presentar por lo menos 20 valores de picos en dos teta (tal como se enseña en la Farmacopea USP).
 - Las Espectroscopías Raman e IR.
 - La Espectroscopía RMN-C13
 - Los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC
- 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 (primer paso) y 47 a 52°C (segundo paso). Dichos rangos son muy amplios e involucran una amplia gama de posibilidades de reacción. De igual manera solo se presentan realizaciones en donde los rangos de temperatura óptimos de reacción son de 50 y 55°C para el primer paso (folios 35, 38 y 39) y 50°C para el segundo paso (folios 35, 36 y 40), por lo cual se sugiere al solicitante limitar dicho parámetro o condición de temperatura.

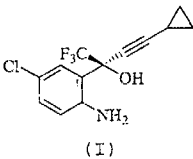
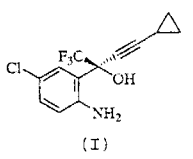
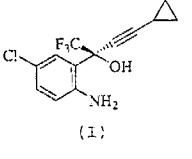
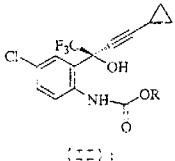
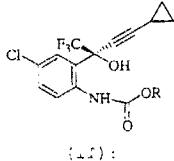
4. Análisis de la Oposición

Complemento del 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 ó es posible derivarlo de la misma frente a los documentos D1: US5519021 (21 mayo 1996) y D2: US 5922864 (13 julio 1999)

A continuación se realiza un análisis comparativo de lo divulgado en los documentos D1, D2 y D3 con lo reclamado en la presente solicitud

Solicitud	D1 (US5519021)	D2 (US59864)
(PASO 1) Poner en contacto un compuesto de formula (I)  (I)	Esquema 1A Poner en contacto un compuesto de formula (I)  (I)	Poner en contacto un compuesto de formula (3)  (I)
Con: - Cloroformionato de alquilo (C1-C6) - Aproximadamente 20-56°C En presencia de: - Una base (K ₂ HPO ₄) - 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)	Con: 1,1'-Carbonildiimidazol, fosgeno, dimetilcarbonato u otros. 0-25°C En presencia de: No indica THF/ Eter	Con: Cloroformionato de metilo – nitrofenil cloroformionato 20-25°C / 50-60°C En presencia de: Una base (KHCO ₃ / LiO-t-Bu / KOH) MTBE, Tolueno, heptano, Alcohol isopropílico /etanol
(PASO 2) Separar la capa orgánica y concentrarla para obtener el compuesto de formula (II) en solución  (II)	No indica	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: - Una segunda base - Aproximadamente 47-52°C Para obtener el compuesto de formula (III) como una solución de acetato de etilo	No indica Para obtener el compuesto de formula (III)	(PASO 3) Poner en contacto el compuesto de formula (II) en solución con: Una segunda base (KOH/ LiO-t-Bu / 20-25°C Para obtener el compuesto de formula (III)

D1 (folios 137 a 143) revela compuestos de formula (I), combinaciones de los mismos, o de sus sales, en al inhibición de la HIV trascriptasa 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.

Aclaración Examinador: Al respecto es importante mencionar que el documento D1 (US US5519021) aunque si hace referencia a la síntesis del compuesto específico S)-6- cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona) ó efavirenz, no revela la utilización de cloroformiato de alquilo para formar o cerrar el anillo, sino por el contrario utiliza agentes como fosgeno, difenilcarbonato ó 1,1'-Carbonildiimidazol.

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 ciclizacion 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 sustentas tanto la novedad como el nivel inventivo de la solicitud en tramite; 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 (cloroformiatos), y además, el proceso consiste también en dos pasos.

Aclaración Examinador: Al respecto es importante mencionar que el documento D2 (US59864) hace referencia a la totalidad de los pasos mencionados en la presente solicitud para la síntesis del compuesto específico S)-6- cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona) ó efavirenz. Sin embargo, se presenta una diferencia en cuanto a los reactivos y condiciones necesarias para lograr el producto, por tal razón no afecta la novedad del objeto reivindicado en la presente solicitud. Cabe aclarar que los procesos de síntesis divulgados en D2 muestran un porcentaje del rendimiento entre el 92% y 97%

Luego de evaluar los documentos presentados por el opositor y teniendo en cuenta los cambios realizados en el capítulo reivindicatorio en cuanto a la una limitación en la cual la primera base es K₂HPO₄, esta oficina aclara que el documento D1 no afecta los requisitos de novedad y nivel inventivo de la invención, mientras que el documento D2 aunque no desvirtúa la Novedad del objeto de esta solicitud, 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-dihidro2H-3,1-bezoxazin-2-one	13 julio 1999

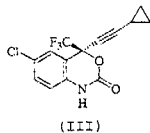
D1 (folios divulga métodos estereoselectivos para la obtención de inhibidores de transcriptasa reversa de VIH como el Efavirenz de una alto % de pureza. Dicho método evidencia la formación de un intermediario tipo carbamato.
URL: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo981170l>

D2 (folios 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.
URL: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=5922864A&KC=A&FT=D&date=19990713&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 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
(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:
- Cloroformionato de alquilo (C1-C6)	Cloroformionato de metilo – nitrofenil cloroformionato	Cloroformionato de metilo – nitrofenil cloroformionato
- 20-56°C	20-25°C / 50-60°C	20-25°C / 50-60°C
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)
- Un solvente (THF, MeTHF, acetato de etilo, acetato de n-butilo, acetato de isopropilo, éter-t-butilico de metilo (MTBE), tolueno, xilenos, acetonitrilo, acetona, metanol, etanol, isopropanol)	MTBE, Tolueno/heptano	MTBE, Tolueno, heptano, Alcohol isopropilico /etanol
(PASO 2) Separar la capa orgánica y concentrarla para obtener el compuesto de formula (II) en solución (II) Con:	Separar la capa orgánica y concentrarla para obtener el compuesto de formula (II) en solución (II) Con:	Separar la capa orgánica y concentrarla para obtener el compuesto de formula (II) en solución (II) 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 (NaOH)	Una segunda base (KOH)	Una segunda base (KOH/ LiO-t-Bu /
- 47-52°C	20-25°C	20-25°C

Para obtener el compuesto de formula (III)	Para obtener el compuesto de formula (III)	Para obtener el compuesto de formula (III)
--	--	--

El estado de la técnica cercano corresponde a los documentos D1 y D2 en donde:

El documento **D1**, divulga dos **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.

En el primer método se requieren para llevar a cabo la reacción dos pasos importantes: el primer paso involucra la formación de carbamato (reacción de acilación) que se logra por la reacción de un amino alcohol (intermediario 14) con cloroformiato de alquilo (preferiblemente cloroformiato de metilo) en condiciones básicas (bicarbonato de potasio) y un solvente orgánico (tolueno/heptano, MTBE) (Esquema 8- páginas 8542-8543); 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, obteniéndose un rendimiento de 83 %.

En el segundo método se requieren para llevar a cabo la reacción un solo paso (reacción en un solo compartimento) que al igual que el anterior 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 de interés (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 un 99.5 % de pureza (pagina 8540).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el procedimiento uno (1) divulgado en 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 de interés (Efavirenz) se utiliza como base NaOH.

De acuerdo a lo divulgado en el capítulo descriptivo, el proceso de síntesis reclamado presenta un porcentaje de rendimiento entre el 78 y el 90% (folios 39, 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) ó efavirenz; por tal razón, el hecho de modificar las condiciones de reacción y hacer un cambio en las bases utilizadas no evidencia un efecto técnico que leve a la mejora en los porcentajes de rendimiento del compuesto final comparado con lo ya divulgado en D1.

Por otro lado, La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el procedimiento dos (2) divulgado en D1 consiste en que se requieren tres pasos par la formación del compuesto de interés, uno para la formación del carbamato donde se usa como base (K₂HPO₄), otro para separar y concentrar el intermediario

generado y otro donde se produce la ciclación y posterior formación del compuesto de interés (Efavirenz) en el cual se utiliza como base NaOH

El hecho de modificar las condiciones de reacción (bases y solventes) y adicionar un paso de separación y concentración del intermediario no evidencia un efecto técnico que leve a la mejora en los porcentajes de rendimiento del compuesto final comparado con lo ya divulgado en D1 que involucra valores superiores a 94% de pureza.

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 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 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) ó efavirenz (folio 149, 150 ejemplos 1 a 9; reivindicación 1). Dichos procedimientos utilizan un intermediario amina como compuesto iniciador de la reacción el cual se combina con un cloroformiato de alquilo (folio 149-150; ejemplo 6), por otro lado establece que los solventes utilizados como medio de reacción pueden ser intercambiables y se seleccionan entre: acetonitrilo, alcoholes C1-C6, MTBE, NMP, Tolueno, DMCA, THF, etc. (folio 150, tablas 1 y 2); 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 ó potasio, Sales de litio (LiO-t-Bu), (folio 150, tablas 1 y 2) las cuales permiten el manejo adecuado de rangos de pH específicos para llevar a cabo la reacción así mismo, el intercambio de los solventes permite que se logren rendimientos de reacción del 92 al 96%.

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.

Además, se debe tener en cuenta que el estado de la técnica da a conocer procesos de síntesis, en los cuales se logra un porcentaje de pureza del compuesto de mas del 92%, por lo cual resuelve de mejor manera el problema técnico correspondiente a la síntesis eficiente de (S)-6- cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona) ó efavirenz.

Dado que las reivindicaciones dependientes 2 a 11 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

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Como respuesta a los requerimientos realizados por este despacho en el concepto técnico 1541 el solicitante adjunta un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 11 reivindicaciones (Folios 213 a 215).

Luego de las objeciones realizadas por este despacho en el concepto técnico 1541 el solicitante en folios 208 a 212 presenta respuesta a los requerimientos así:

- En cuanto a la objeción **sobre el título** realizada por esta oficina, el solicitante responde:

“En respuesta a su sugerencia de cambio de título el solicitante ha decidido cambiar el título por el de: Síntesis de (S)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-ihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona”

Se acepta el cambio de título, puesto que se relaciona de manera directa con el objeto de la invención.

- En cuanto a la objeción **sobre claridad** realizada por esta oficina, el solicitante responde:

“Se ha atendido la observación de su despacho con relación a los términos “primera base”, “segunda base” y “aproximadamente”. En el caso de las dos primeras se ha aclarado dicho término complementando el término con una expresión concreta. Para el caso del “primer base” ésta se ha limitado a K₂HPO₄. Para el caso de segunda base ésta se ha limitado a NaOH. El termino “aproximadamente” se ha eliminado”.

En cuanto a la modificación del capítulo reivindicatorio, esta oficina acepta las modificaciones realizadas ya que no amplían la materia a proteger. Sin embargo, se deben tener en cuenta las objeciones realizadas nuevamente en el presente concepto técnico.

- En cuanto a la objeción **sobre soporte** realizada por esta oficina, el solicitante responde:

“Manifiesta su despacho que los rangos de temperatura de 20 a 56°C y 47 a 52°C se deberían eliminar por cuanto no tienen soporte en la descripción. El solicitante desea manifestar que contraria a la apreciación de su Despacho dichos rangos si están sustentados en a descripción. Más específicamente dichos rangos se mencionan en las páginas 3 y 4 de la descripción (folios 9 y 10). De acuerdo con lo anterior solicito se elimina dicha objeción” (sic)

Esta oficina acepta que los rangos de temperatura objetados se encuentran dentro del capítulo descriptivo de manera general (folios 29 y 30) y que por tal razón dicha descripción soporta lo divulgado en el capítulo reivindicatorio; sin embargo, dichos rangos involucran una amplia gama de posibilidades de reacción y dentro de las realizaciones específicas (protocolos de síntesis) los rangos de temperatura óptimos de reacción son de 50 y 55°C para el primer paso (folios 35, 38 y 39) y 50°C para el segundo paso (folios 35, 36 y 40) por lo cual se objeta por concisión en el presente concepto técnico.

- En cuanto a la objeción **sobre el Nivel Inventivo** realizada por esta oficina, el solicitante responde:

"(...) contrario a lo que plantea el examinador, los documentos del arte previo citados no afectan el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en los documentos D1 y D2.

Por favor note que de acuerdo con lo manifestado por su despacho parecería que se considera que la base descrita en D2 se podría sustituir por el ácido de la segunda etapa de D1 para llegar a la presente invención. Sin embargo ésta al parecer ignora un principio fundamental de la química: los ácidos y las bases no son simplemente intercambiables como reactivos químicos."

Se aclara al solicitante que tal como se establece en el análisis de nivel inventivo, el documento D2 da a conocer diferentes condiciones intercambiables durante el proceso de síntesis de (S)-6- cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona) ó efavirenz, en donde se utiliza tanto un solvente como una base para cada una de las etapas de la reacción (ver folio 150, tablas 1 y 2; ejemplos 1 a 9) y tales condiciones intercambiables motivan a la persona normalmente versada en la materia a utilizar bases conocidas dentro de la síntesis orgánica tanto para el primer paso (K_2HPO_4) como para el segundo paso (NaOH) y así obtener el compuesto de interés. Por otro lado, tal como lo afirma el solicitante la utilización de un ácido se da en el proceso de lavado del compuesto ya sintetizado, lo cual corresponde a un paso adicional a la síntesis, y la adición de este ácido no afecta la formación del carbamato o la ciclación final.

"(...) Tanto en D1 como en D2 parece que en la mayoría de los casos la segunda etapa de conversión tiene lugar antes de que se separen las respectivas capas de reacción. De hecho, D2 se refiere específicamente a una solución o mezcla bifásica. El compuesto final se aísla luego de la fase orgánica de esta mezcla. En contraste a lo anterior, de acuerdo con la presente invención, la conversión del compuesto final tiene lugar después de separar la capa orgánica. Solo en este momento se agrega el NaOH para completar el proceso de conversión (ver etapas (2) y (3).

A partir de lo anterior se aclara al solicitante que tanto D1 como D2 hacen referencia a una separación del intermediario carbamato previo a la ciclación.

En el caso del documento D1 en su página 8539 habla dos pasos de reacción que involucra 1) la formación (síntesis) 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 este que repercutirá en 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.

Lo dado a conocer tanto por 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 cual contrario a lo que expresa el solicitante corresponde a una similitud entre las anterioridades y la presente solicitud.

Finalmente, durante el trámite de la solicitud de patente en los estados unidos se anoto que ni D1 ni D2 utilizan K_2HPO_4 (fosfato de dipotasio) como la primera base. De acuerdo con el procedimiento 1 en la columna 8 de la patente 402 (estadounidense) la utilización de K_2HPO_4 logró un 75-85% de rendimiento".

Es importante señalar que aunque se trate de solicitudes que presentan la misma materia, el uso de resultados relevantes publicados en otras solicitudes no es adecuado puesto que la información que contiene la solicitud en trámite debe ser suficiente para mostrar las ventajas esta. De igual manera, teniendo en cuenta el capítulo descriptivo, estos resultados de rendimiento si habían sido especificados y dados a conocer por el solicitante (folio 39) y habían sido analizados en el concepto técnico anterior en el ítem de nivel inventivo.

En cuanto a la utilización específica de la base K_2HPO_4 , es importante aclarar que si bien en ninguna de las anterioridades se revela esta base, una persona normalmente versada en la materia que conozca procesos de síntesis orgánica y que conozca las diferentes bases utilizada en esta, 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) ó efavirenz.

- Con respecto al ítem que hace relación a solicitudes concedidas en otros países, se aclara que esta oficina no considera como argumento válido este hecho puesto que cada país es responsable e independiente de sus propios exámenes de patentabilidad, así como de las decisiones tomadas con respecto a solicitudes de patente.

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)

15 MAR 2001

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha _____

Elaborado por: Ana Delia Pinzón García
 Revisado Por: Jacqueline Alfonso
 Aprobado por: José Luis Salazar López

OK 