

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 47399

Ref. Expediente N° 16106759

Por la cual se otorga una Patente de Invención

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 27 de abril de 2016, con el N° 16106759, por RICHTER GEDEON NYRT, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “PROCESO INDUSTRIAL PARA LA SÍNTESIS DE ACETATO DE ULIPRISTAL Y SU ANÁLOGO 4-ACETILO”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/IB2014/064979 del 01 de octubre de 2014.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 760 el 10 de mayo de 2016 habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S., la(s) cual(es) una vez fue (ron) estudiada(s) por el Despacho, no desvirtúa (n) la patentabilidad del objeto en estudio como se analizará más adelante.

TERCERO: 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.*”

CUARTO: Que en el presente caso la(s) reivindicación(es) 1 a 10 incluida(s) bajo el N° 16106759 del 27 de abril de 2016, cumple(n) los requisitos indicados en el considerando anterior y, en consecuencia, este Despacho encuentra procedente conceder para la(s) misma(s) la patente solicitada.

Argumentaciones de Lafrancol S.A.S.

La sociedad Opositora señala que la presente solicitud incumple con los requisitos materiales de patentabilidad, particularmente Novedad, Nivel Inventivo y Aplicación Industrial. La Opositora señala que existen antecedentes que respaldan su Oposición, ya que las características reclamadas se encontraban sugeridas en el arte previo. Así

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 47399

Ref. Expediente N° 16106759

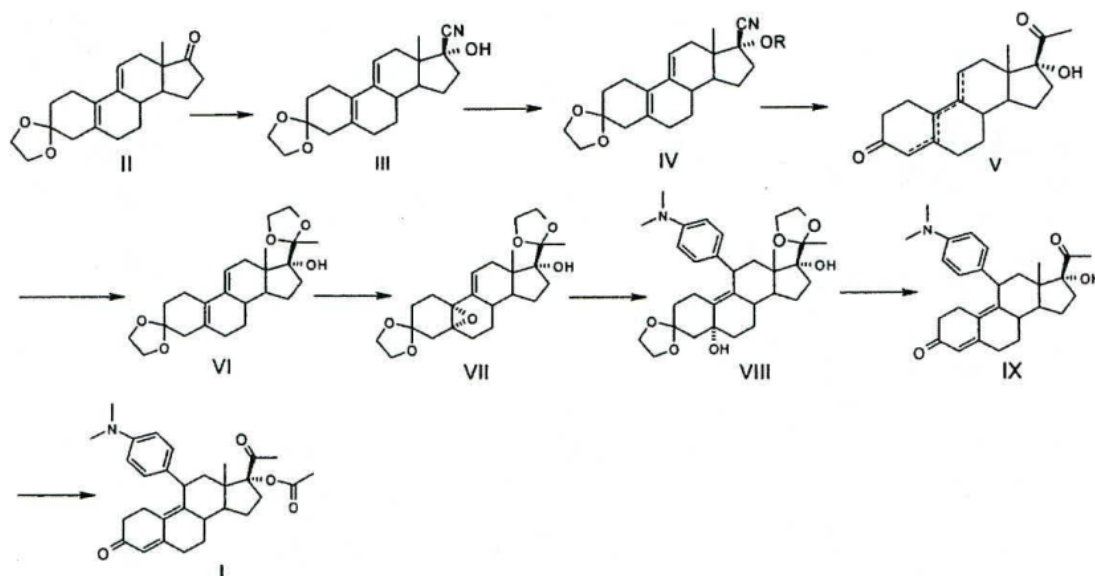
las cosas, la Opositora menciona que los siguientes documentos son relevantes para afectar dichos requisitos de patentabilidad, por las siguientes razones:

- **US2010137622** del 04 de noviembre de 2010: Según la Opositora, se revela un proceso industrial de síntesis de 7-acetoxi-11B-[4-(dimetilamino)-fenil]-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona de fórmula (I) (Ulipristal acetato), desde el 3,3-[1,2-etandil-bis(oxi)]-oestr-5(10),9(11)-dien-17-ona de fórmula (II), caracterizado por: (i) la formación de un epóxido en el doble enlace de la posición 5(10) del 3,3-[91,2-etandil-bis(oxi)]-oestr-5(10),9(11)-dien-17-ona con peróxido de hidrógeno; (ii) adición de cianuro de hidrógeno formado in situ en posición 17 del obtenido 5,10alfa-epoxi-3,3-[1,2-etandil-bis(oxi)]-5alfa-oestr-9(11)-en-17-ona; (iii) **silación del grupo hidroxilo en posición 17** del formado 5,10alfa-epoxi-3,3-[1,2-etandil-bis(oxi)]-17alfa-hidroxi-5alfa-oestr-9(11)-en-17Beta-carbonitrilo con **trimetil clorosilano**; (iv) reacción del obtenido 5,10alfa-epoxi-3,3-[1,2-etandil-bis(oxi)]-17-[trimetil-silil-oxi]-5alfa-oestr-9(11)-en-17Beta-carbonitrilo con un reactivo de Grignard en presencia de CuCl (reacción de Teutsch); (v) **silación del grupo hidroxil en posición 5** del formado 11Beta-[4-(dimetil-amino)-fenil]-3,3-[1,2-etandil-bis(oxi)]-5-hidroxi-17alfa-[trimetilsilil-(oxi)]-5alfa-oestr-9-en-17Beta-carbonitrilo de fórmula (VI), con trimetil clorosilano; (vi) reacción del compuesto (VII) con hidruro de diisobutilaluminio y después de la adición de ácido a la mezcla de reacción; compuesto (vii) con un agente de Grignard formado in situ, mientras se hidrolizan los grupos protectores trimetilsilil; (viii) oxidación del grupo hidroxilo en posición 20 del obtenido con dicitlohexilcarbodiimida en presencia de dimetilsulfóxido y un ácido orgánico fuerte (oxidación de Swern), y en un caso dado después de la purificación por cromatografía (xi) acetilación del grupo hidroxilo en posición 17 del obtenido de fórmula (X), con ácido acético en presencia de ácido perclórico, y en un caso dado, el compuesto de fórmula (I) obtenido es purificado por cromatografía. Según la Opositora, dicho documento le resta nivel inventivo a la presente solicitud.
- **CA2851399** del 10 de mayo de 2013: Se menciona que dicho documento enseña un método para preparar ulipristal acetato que comprende los pasos de reacción:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 47399

Ref. Expediente N° 16106759



En donde R es un grupo protector de hidroxilo, y se selecciona de -CH(CH₃)OR₁, -COR₂ o 2-tetrahidropirano, R₁ y R₂ se seleccionan respectivamente de radicales C₁-C₁₀ alquil o aril; las líneas punteadas de la fórmula V representan las ubicaciones de los dobles enlaces en 5(10),9(11) o 4(5), 9(10). Se señala que dicho método comprende específicamente los pasos de: a) utilizar el compuesto de fórmula II como material inicial y usar alcoholes como solventes reactivos, en donde se obtiene selectivamente el compuesto de fórmula III mediante una reacción del compuesto de fórmula II y un reactivo de aminación en condiciones de ácido débil a una temperatura entre -10 °C y temperatura ambiente; b) obtener el compuesto de fórmula IV mediante la reacción del compuesto de fórmula III y un reactivo protector de hidroxilo en condiciones ácidas; c) hidrolizar el compuesto de fórmula IV en condiciones ácidas luego de la reacción del compuesto de fórmula IV con un reactivo de metilación para obtener el compuesto de fórmula V; d) catalizar la reacción del compuesto de fórmula V y el etilenglicol con el ácido p-toluenosulfónico y el ortoformiato de trimetilo o el ortoformiato de trietilo a temperatura ambiente en diclorometano para la obtención del compuesto de fórmula VI; e) epoxidar el compuesto de fórmula VI con peróxido de hidrógeno para obtener el compuesto de fórmula VII; f) proporcionar la reacción de adición del compuesto de fórmula VII y un reactivo de Grignard (bromuro de N, amidogen 4-N-dimetil) fenilmagnesio) con cloruro cuproso para obtener el compuesto de fórmula VIII; g) hidrolizar el compuesto de fórmula VIII en condiciones ácidas para obtener el compuesto de fórmula IX; y h) la acetilación del compuesto de fórmula IX con

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 47399

Ref. Expediente N° 16106759

ácido acético, ácido perclórico y anhídrido acético a 0-10° C en diclorometano para obtener el acetato de ulipristal en una fórmula constitucional I. Según el Opositor, dicho documento le resta nivel inventivo a la presente invención.

La Opositora concluye que los anteriores documentos afectan el nivel inventivo de la presente solicitud ya que las características reclamadas en la presente invención se desprenden de lo mencionado en el estado del arte y por tanto la solicitud debe ser denegada.

Respuestas de la Solicitante

Como respuesta a la Oposición presentada por la sociedad Lafrancol S.A.S., la Solicitante argumenta que los documentos trasladado por la Opositora no afectan el nivel inventivo de la presente solicitud de patente puesto que el proceso reclamado es más eficiente y conlleva menos pasos que los establecidos en el estado del arte. Según la solicitante, La presente solicitud de patente reivindica un proceso para la producción de UPA (ulipristal acetato) y su análogo de 4'-acetilo que **comprende 2 o 3 etapas partiendo de los intermedios clave (II) o (III)**. Por su parte el documento CA2851399 que también fue nombrado en la opinión escrita de la búsqueda internacional como documento (D1) describe una síntesis que comprende 8 etapas de partida de un material de partida diferente de 3 etileno cetil tipo (II). El documento US2010/137622 que se menciona en la memoria descriptiva de la presente solicitud de patente como (W02009/001148) que llaman (D2) específicamente en la página 4 menciona lo siguiente: La solicitud de patente Nro. WO2009/001148 describe un proceso modificado para la síntesis de los intermediarios de ulipristal en comparación con los previos. El material de partida del proceso fue 3,3-[1,2-etandiil-bis-(oxi)]-estr-5(10),9(11)-dien-17-ona, cuyo enlace doble 5(10) primero se epoxidó con peróxido de hidrógeno, luego cianuro de hidrógeno, obtenido a partir de cianuro de potasio y ácido acético glacial in situ, se agregó al grupo oxo en la posición 17. El grupo hidroxilo en la posición 17 de la cianohidrina obtenida se sililó con trimetilclorosilano y el producto así formado se hizo reaccionar con bromuro de 4-(N,N-dimetilaminofenil)magnesio en presencia de CuCl (reacción de Teutsch). El grupo hidroxilo en la posición 5 del II beta-[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-3,3-[1,2-etandiil-bis-(oxi)]-5-hidroxi-17alfa-bis[trimetil-silil-(oxi)]-5alfa-estr-9-en-17betacarbonitrilo así formado se sililó con trimetilclorosilano para dar IIbeta-[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-3,3-[1,2-etandiil-bis-(oxi)]-5,17alfa-bis[trimetil-silil-(oxi)]-5alfa-estr-9-en-17beta-carbonitrilo. La diferencia con respecto a los D1 y D2 se basa en la naturaleza del material de partida y el orden de las etapas. El material de partida utilizado actualmente tiene tanto el grupo CN 17beta como el grupo 11 beta-fenilo, y el grupo -CN 17 beta se convierte a la cadena lateral pregnan-20-ona en la

Página 4 de 7

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 47399

Ref. Expediente N° 16106759

presencia de una tetra-alquiletilenodiamina después de introducción del grupo 11 beta —fenilo. Por la anterior diferencia se solicita sea reconocida la novedad. En cuanto al nivel inventivo, la solicitante menciona que el proceso de la presente solicitud de patente comprende una nueva etapa de metilación aplicable industrialmente para transformar trimetilsilil éter protegido 17-cianohidrinol en la cadena lateral pregnano. Mientras que el documento D 1 no dice nada acerca de esta etapa. El uso del grupo protector trimetilsililo es particularmente ventajoso en el caso de moléculas sensibles a ambos medios ácidos y básicos (pl. anillo epoxi, cianohidrinol), debido a que este grupo protector se puede formar en medios neutros. Las trimetilsililo titer protegidas 17-cianohidrinol de la fórmula (III) son compuestos enantioméricamente puros, cristalinos que tienen propiedades físico químicas ventajosas que los hacen adecuados para ser un intermediario farmacéutico. Además menciona que en el caso del proceso de la presente solicitud de patente la producción es de 85% para UPA, mientras que el método descrito en D1 combina la producción de por lo menos 2 etapas es decir 70%. Los dos procedimientos son difíciles de comparar ya que no se suministra información precisa en el documento D1 específica para la etapa de acetilación en el documento DI (CA2851399). La selección de intermediarios (II) y (III) de acuerdo con la presente invención es ventajoso desde el punto de vista industrial por diversas razones: -es un intermediario clave estable, fácilmente caracterizable, enantioméricamente puro, presenta buenas propiedades fisicoquímicas y la reacción de sililación es selectiva, rápida y simple de utilizar. El problema técnico resuelto por la presente invención es proporcionar una síntesis industrial del compuesto de fórmula (I), que es más económica, ambientalmente amigable, comprende menos etapas y resulta en un producto final de alta calidad. Concluye la solicitante, que por lo anteriormente expuesto es claro que la presente solicitud de patente no solamente es novedosa sino que también presenta altura inventiva con relación al arte previo.

Respuesta del Examinador Técnico

En respuesta a los argumentos presentados por la sociedad Opositora Lafrancol S.A.S. y de la Solicitante, se encuentra que:

Los documentos del estado del arte se diferencian de la presente solicitud, puntualmente en los intermediarios de reacción (II) y (III), en donde tal como lo afirma la solicitante, es cierto que el material de partida utilizado actualmente tiene tanto el grupo CN 17beta como el grupo 11 beta-fenilo, y el grupo -CN 17beta se convierte a la cadena lateral pregnan-20-ona en la presencia de una tetra-alquiletilenodiamina después de introducción del grupo 11 beta —fenilo. Adicionalmente, al revisar los rendimientos finales de reacción se nota una superioridad de la presente solicitud, con

Página 5 de 7

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 47399

Ref. Expediente N° 16106759

las etapas propuestas (que son menores a las que se encuentran en D1 o D2) y que evidencian hasta un 85% del compuesto de fórmula (I), a partir de 2-15 equivalentes molares de metil-litio en presencia de tetraalquiletilendiamina en solvente de tipo acetal éter o formaldehído o en una mezcla de los mismos a una temperatura entre -78 – (-20)°C. También se observa que la protección de las 17-cianohidrinas de la fórmula (III), repercuten favorablemente en el proceso de síntesis, tanto por la obtención del rendimiento anteriormente señalado, como porque son compuestos enantioméricamente puros, cristalinos que tienen propiedades fisicoquímicas adecuadas en el proceso descrito.

En conclusión, los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud no se encuentran afectados a partir de lo enseñado en los documentos D1 o D2, ya que tales documentos presentan procesos de síntesis con mayor número de etapas y con resultados finales menos ventajosos que los que se obtienen en la presente solicitud. Por lo tanto, no se considera fundada la Oposición presentada por Lafrancol, ya que los requisitos de patentabilidad no se ven afectados a partir de los documentos del estado del arte.

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Declarar infundada la oposición presentada por LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S, de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“PROCESO INDUSTRIAL PARA LA SÍNTESIS DE ACETATO DE ULIPRISTAL Y SU ANÁLOGO 4-ACETILO”

Clasificación IPC: C07J 41/00, A61P 15/00, C07J 7/00, C07J 51/00, A61P 5/24.

Reivindicación(es): 1 a 10 incluida(s) bajo el No 16106759 del 27 de abril de 2016.

Titular(es): RICHTER GEDEON NYRT.

Domicilio(s): RICHTER GEDEON NYRT
1103 BUDAPEST, GYOMROI UT 19-21

Página 6 de 7

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 47399

Ref. Expediente N° 16106759

*BUDAPEST BUDAPEST
HUNGRIA.*

Inventor(es): SÁNDOR MAHÓ, CSABA SÁNTA, JÁNOS CSÖRGEI, JÁNOS HORVÁTH, ANTAL ARANYI y ZOLTÁN BÉNI.

Prioridad(es) N° 01/10/2013, HU (HUNGRIA), P1300566.

Solicitud internacional N°: PCT/IB2014/064979. **Fecha:** 01 de octubre de 2014.

Vigente desde: 01 de octubre de 2014. **Hasta:** 01 de octubre de 2034.

ARTÍCULO TERCERO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO CUARTO: Notificar el contenido de la presente resolución a RICHTER GEDEON NYRT y LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S, 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 diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 3 de agosto de 2017

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO
Superintendente de Industria y Comercio