

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 16658

Ref. Expediente N° NC2019/0009271

Por la cual se otorga una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E)

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 27 de agosto de 2019 con el N° NC2019/0009271, por ADAMA AGAN LTD., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "PROCESO PARA PREPARAR BUTILÉSTER DEL ÁCIDO METILFOSFÍNICO", que corresponde a la solicitud internacional PCT/IB2018/000222 del 16 de febrero de 2018.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 883 el 17 de enero de 2020, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 17497 de 27 de octubre de 2022, se requirió al 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.

Que el solicitante presentó junto a la respuesta radicada el 24 de enero de 2023 nuevas reivindicaciones 1 a 23 que reemplazan las originalmente presentadas, se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que en el presente caso, las reivindicaciones 1 a 23 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0009271 el 24 de enero de 2023 superan las objeciones de claridad y falta de sustento que fueron trasladadas en el Oficio N° 17497 notificado el 27 de octubre de 2022, debido a que se ha definido en la reivindicación independiente que el disolvente no polar es uno o más de ciclohexano, xileno, benceno, tolueno, metiletilcetona y metilisobutilcetona (MIBK) y que cuando el paso de esterificación (i) precede directamente al paso de alquilación (ii), se lleva a cabo el paso de alquilación (ii) en el mismo recipiente y en el mismo disolvente no polar utilizado en el paso de esterificación (i). Adicionalmente se consideran superadas las objeciones respecto a la falta de suficiencia de la descripción, porque se ha corregido el reactante "dimetil" a "dimetil sulfato", modificación que está en concordancia con la publicación WO/2018/154385 de esta solicitud.

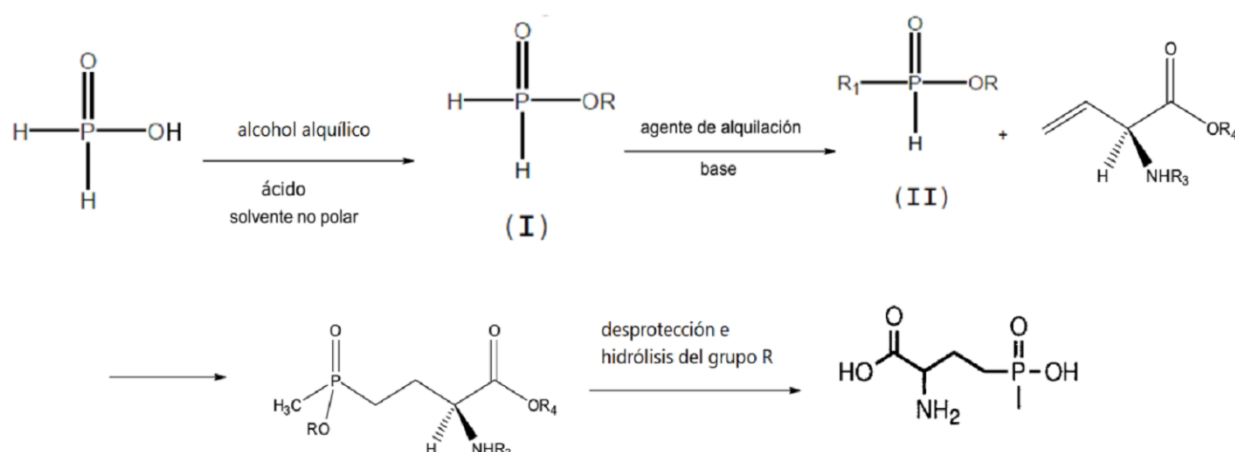
Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

Que en el presente caso dichas reivindicaciones cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que se refiere a un proceso para preparar glufosinato de acuerdo con el siguiente esquema.



Resolución N° 16658

Ref. Expediente N° NC2019/0009271



El cual difiere de la información del estado de la técnica más cercano “*Laurent Gavara, Christelle Petit, Jean-Luc Montchamp, DBU-promoted alkylation of alkyl phosphinates and H-phosphonates, Tetrahedron Letters, Volume 53, Issue 37, 2012, Pages 5000-5003, ISSN 0040-4039, <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.07.019>.*” en la formación del intermediario alquil-metilfosfinato II a partir de ácido hipofosforoso en un solvente no polar.

Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencia el efecto técnico relacionado con la obtención de un proceso más eficiente debido al uso de un solo recipiente para reacciones para reacciones intermedias, además de la eliminación de pasos de aislamiento y purificación de compuestos intermedios.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 23 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y esta Oficina encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

Que de acuerdo con el objeto concedido, el título de la invención quedará de la siguiente manera: “PROCESO PARA PREPARAR BUTILÉSTER DEL ÁCIDO METILFOSFÍNICO MEDIANTE LA FORMACIÓN DE UN INTERMEDIARIO ALQUIL-METILFOSFINATO”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio (E),

RESUELVE

ARTÍCULO 1: 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 PARA PREPARAR BUTILÉSTER DEL ÁCIDO METILFOSFÍNICO MEDIANTE LA FORMACIÓN DE UN INTERMEDIARIO ALQUIL-METILFOSFINATO”

Clasificación IPC: C07F 9/28, C07F 9/30.

Reivindicaciones: 1 a 23 incluidas en el radicado bajo el No NC2019/0009271 el 24 de enero de 2023, de acuerdo con el Anexo No. 1.

Resolución N° 16658

Ref. Expediente N° NC2019/0009271

Titular: ADAMA AGAN LTD.

Dirección: P.O. Box 262 Northern Industrial Zone 7710201 Ashdod, 7710201, ISRAEL.

Inventores: Avihai YACOVAN, Alexander SHTERENBERG, Leonid ERCHOV, Sveta FRONTON, Gerd-Volker ROESCHENTHALER, Mykhailo SHEVCHUK, Olesya STUBBMANN-KAZAKOVA, Nataliya KALINOVICH.

Prioridad N°: 22/02/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/462,113.

Solicitud internacional N°: PCT/IB2018/000222 **Fecha:** 16 de febrero de 2018.

Vigente desde: 16 de febrero de 2018 **Hasta:** 16 de febrero de 2038.

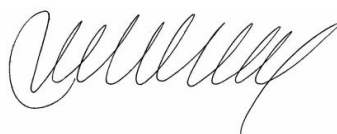
ARTÍCULO 2: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO 3: Notificar el contenido de la presente resolución a ADAMA AGAN LTD. advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio (E), 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., el 31 de marzo de 2023

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E),



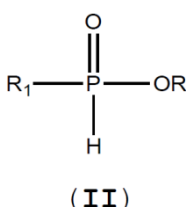
Firmado digitalmente
por: MARIA DEL
SOCORRO PIMIENTA
CORBACHO
Fecha: 2023.03.31
17:02:46 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

Resolución N° 16658

Ref. Expediente N° NC2019/0009271

ANEXO No. 1**REIVINDICACIONES CONCEDIDAS**

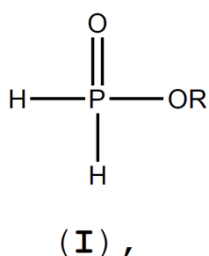
1. Un proceso para preparar glufosinato que comprende convertir ácido hipofosforoso en un compuesto intermedio de fórmula (II):



donde R es alquilo C1-C6 o bencilo y R1 es metilo, en donde el proceso comprende los pasos de:

(a) preparar el compuesto intermedio de fórmula (II) a partir de ácido hipofosforoso mediante esterificación y alquilación, en donde

- (i) Esterificación por reacción del ácido hipofosforoso con un alcohol bencílico o alquilo C1-C6 en un disolvente no polar, en el que el disolvente no polar es uno o más de ciclohexano, xileno, benceno, tolueno, metiletilcetona y metilisobutilcetona (MIBK), en presencia de un ácido en condiciones de deshidratación para dar el compuesto de fórmula (I)



donde, R es alquilo C1-C6 o bencilo; y

- (ii) alquilación por reacción con un agente alquilante en presencia de al menos una base, para dar el compuesto intermedio de fórmula (II), en la que el agente alquilante es un agente metilante,

donde la base se selecciona de un grupo que consiste esencialmente en hidruro de sodio; sodio metálico; NaOH; K₂CO₃; metóxido de sodio (MeONa); sal de diisobutil amida; MeONa /MeOH (solución al 30%); 4-dimetilaminopiridina (DABCO); diazabicyclo

Resolución N° 16658

Ref. Expediente N° NC2019/0009271

[2.2.2]octano (DABCO); terc-butóxido de potasio (t- BuOK); terc-butóxido de sodio (t- BuONa); piridina; 2-picolina; Et₃N; i-Pr₂NEt; alquil- OMetal (Metal alcóxido); KH; Alquilo MgX; NaNH₂ y diisopropilamida de litio (LDA), y

en el que el producto del paso de esterificación (i) no se purifica ni se aísla antes del paso de alquilación (ii), y en el que, cuando el paso de esterificación (i) precede directamente al paso de alquilación (ii), se lleva a cabo el paso de alquilación (ii) en el mismo recipiente y en el mismo disolvente no polar utilizado en el paso de esterificación (i) y

(b) convertir el compuesto intermedio de fórmula (II) obtenido en el paso (a) en glufosinato.

2. El proceso reivindicado en la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) se prepara en el mismo disolvente no polar y sin ser aislado del disolvente no polar antes de reaccionar con el agente alquilante en presencia de una base, o en el que la reacción de alquilación se lleva a cabo en el mismo recipiente y en el mismo disolvente no polar que la reacción que preparó el compuesto de fórmula (I).

3. El proceso según la reivindicación 1 ó 2, en el que R es metilo o n-butilo.

4. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el disolvente no polar es tolueno.

5. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el ácido es ácido sulfúrico.

6. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el agente de metilación es sulfato de dimetilo.

7. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la base es una o más seleccionadas del grupo que comprende metóxido de sodio, hidruro de sodio y sal de amida de diisobutilo.

8. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el paso de esterificación (i) las condiciones de deshidratación comprenden calentamiento, la presencia de un depurador de agua, o ambos; o donde el paso de esterificación (i) se realiza a reflujo en condiciones de Dean-Stark.

Resolución N° 16658

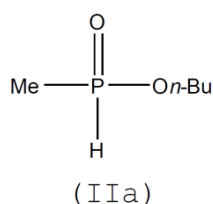
Ref. Expediente N° NC2019/0009271

9. El proceso según la reivindicación 8, en el que el secuestrante de agua es cloruro de calcio, sulfato de sodio, sulfato de calcio, sulfato de magnesio o cribas moleculares.

10. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el paso de alquilación (ii) se realiza en presencia de un agente de transferencia de fase y/o un agente quelante.

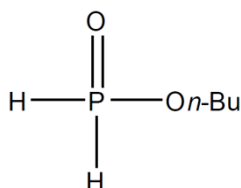
11. El proceso según la reivindicación 10, en el que el agente de transferencia de fase es Bu₄NX, MeNBu₃X, Cloruro de N-metil-N,N,N-trioctilamonio (Aliquat® 336), Oct₄NX, Oct₃NMeX, Me₄NX o Ph₄PX, en el que X es Cl, Br, I o HSO₄, y el agente quelante es 18- corona-6, 15-corona-5, 12-corona-4 o PEG-400.

12. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el paso (a) es para preparar el compuesto intermedio de fórmula (IIa):



que comprende los pasos de:

- (i) hacer reaccionar una solución acuosa de ácido hipofosforoso con alcohol n-butilico en presencia de ácido sulfúrico en condiciones de deshidratación para obtener el compuesto de fórmula (Ia)



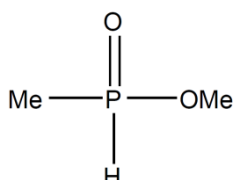
(Ia); y

- (ii) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (i) con dimetil sulfato en presencia de metóxido de sodio, en donde cada paso se lleva a cabo en tolueno, y donde el producto del paso (i) no se purifica ni se aísla antes del

Resolución N° 16658

Ref. Expediente N° NC2019/0009271

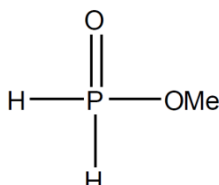
paso (ii); o donde el paso (a) es para preparar el compuesto intermedio de fórmula (IIb):



(IIb)

comprendiendo los pasos de :

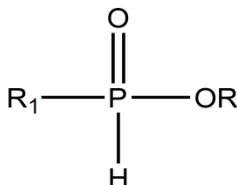
- (i) hacer reaccionar una solución acuosa de ácido hipofosforoso con alcohol metílico en presencia de ácido sulfúrico en condiciones de deshidratación para obtener el compuesto de fórmula (Ib)



(Ib); y

- (ii) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (i) con dimetil sulfato en presencia de metóxido de sodio, donde cada paso se lleva a cabo en tolueno, y donde el producto del paso (i) no se purifica ni se aísla antes del paso (ii).

13. El proceso según la reivindicación 1, en el que el paso (a) para preparar el compuesto intermedio de fórmula (II)



(II)

donde

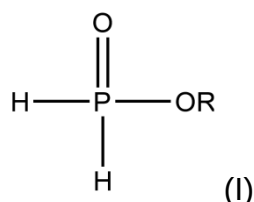
R es alquilo C1-C6 o bencilo, y R1 es metilo, comprende las etapas de:

- (i) hacer reaccionar el ácido hipofosforoso con un alcohol alquílico C1-C6 o alcohol bencílico en presencia de un ácido bajo condiciones de

Resolución N° 16658

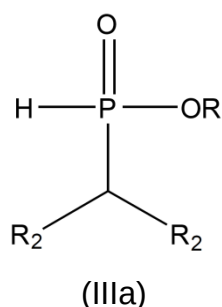
Ref. Expediente N° NC2019/0009271

deshidratación en un disolvente no polar para obtener el compuesto de fórmula (I)



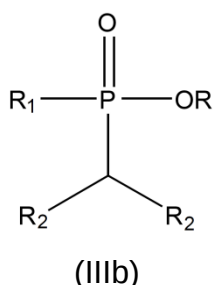
donde R es alquilo C1-C6 o bencilo;

- (ii) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (i) con un ortoformiato de trialquilo para obtener el compuesto de fórmula (IIIa):



donde R2 es O-alquilo, donde el producto del paso (i) no se purifica ni se aísla antes del paso (ii), y donde el paso (ii) se lleva a cabo en el mismo recipiente y en el mismo disolvente no polar que el paso (i); y,

- (iii) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (ii) con un agente alquilante en presencia de al menos una base para obtener un compuesto de fórmula (IIIb):

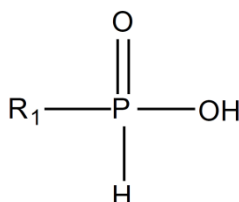


donde R es alquilo C1-C6 o bencilo; R1 es metilo; y R2 es O-alquilo, y donde el agente alquilante es un agente metilante;

- (iv) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (iii) con un ácido para obtener un compuesto de fórmula (IV):

Resolución N° 16658

Ref. Expediente N° NC2019/0009271



(IV)

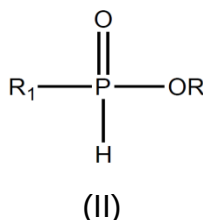
donde R1 es metilo; y

- (v) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (iv) con un alcohol alquílico C1-C6 o alcohol bencílico en presencia de un ácido en condiciones de deshidratación en un disolvente no polar para obtener el compuesto intermedio de fórmula (II) donde el producto del paso (iv) no se purifica ni se aísla antes del paso (v), y

en el que se utiliza el mismo disolvente no polar en las etapas (i), (ii) y (v).

14. El proceso según la reivindicación 13, donde el paso (iii) se lleva a cabo en el mismo recipiente que el paso (i) y el paso (ii); y/o donde el paso (iv) y el paso (v) se llevan a cabo en el mismo recipiente.

15. El proceso según la reivindicación 1, en el que el paso (a) para la preparación del compuesto intermedio de fórmula (II):



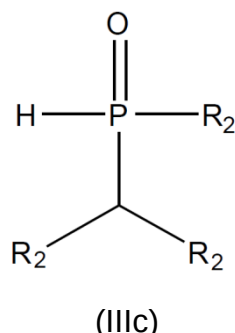
donde

R es alquilo C1-C6 o bencilo, y R1 es metilo, comprende los pasos de:

- (i) hacer reaccionar ácido hipofosforoso con un trialquilo ortoformiato para obtener el compuesto de fórmula (IIIc):

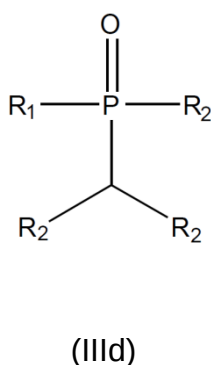
Resolución N° 16658

Ref. Expediente N° NC2019/0009271



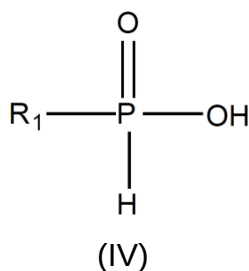
donde cada R2 es O-alquilo;

- (ii) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (i) con un agente alquilante en presencia de al menos una base para obtener el compuesto de fórmula (IIIId):



donde R1 es metilo; y cada R2 es O-alquilo, donde el agente alquilante es un agente metilante, y donde el producto del paso (i) no se purifica ni se aísla antes del paso (ii);

- (iii) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (ii) con un ácido para obtener el compuesto de fórmula (IV):



donde R1 es metilo; y

- (iv) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (iii) con un alcohol alquílico C1-C6 o alcohol bencílico en presencia de un ácido en

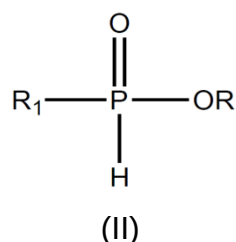
Resolución N° 16658

Ref. Expediente N° NC2019/0009271

condiciones de deshidratación en un disolvente no polar para obtener el compuesto intermedio de fórmula (II),
donde el producto del paso (iii) no se purifica ni se aísla antes del paso (iv).

16. El proceso según la reivindicación 15, donde el paso (i) y el paso (ii) se llevan a cabo en el mismo recipiente; y/o donde el paso (iii) y el paso (iv) se llevan a cabo en el mismo recipiente.

17. El proceso según la reivindicación 1, en el que el paso (a) para preparar el compuesto intermedio del proceso de fórmula intermedia (II)

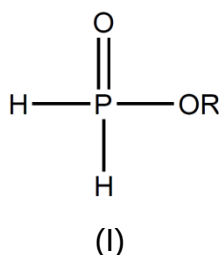


en donde,

R es alquilo C1-C6 o bencilo, y R1 es metilo, comprende los pasos

de:

- (i) hacer reaccionar ácido hipofosforoso con un alcohol alquílico o bencílico C1-C6 en presencia de un ácido en condiciones de deshidratación en un disolvente no polar para obtener el compuesto de fórmula (I)



en donde ,

R es alquilo C1-C6 o bencilo; y

- (ii) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (i) con un agente alquilante en presencia de al menos una base para obtener el compuesto intermedio de fórmula (II), donde el agente alquilante es un agente metilante,

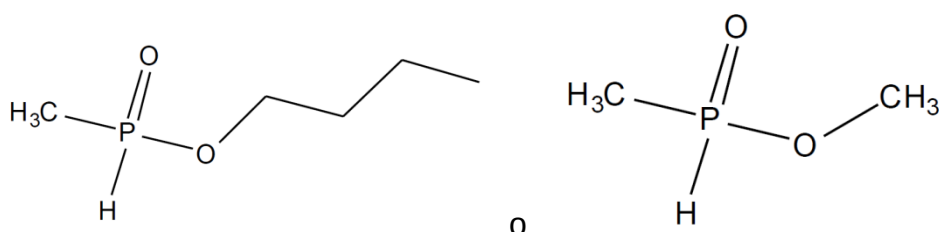
Resolución N° 16658

Ref. Expediente N° NC2019/0009271

en el que el paso de alquilación (ii) se lleva a cabo en el mismo recipiente y en el mismo disolvente no polar que la reacción de esterificación del paso (i).

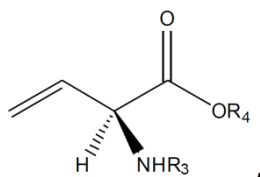
18. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 13-17, en el que R es metilo o n-butilo.

19. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y 13 18, en el que el compuesto intermedio de fórmula (II) tiene la estructura,

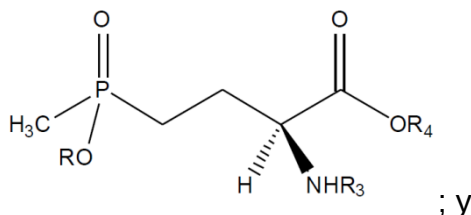


20. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en el que el paso (b) comprende:

(b -i) hacer reaccionar el compuesto intermedio del proceso de fórmula (II) obtenido en el paso (a) con un compuesto que tiene la estructura:



en donde R3 es una grupo de protección de amina y R4 es un grupo de protección de ácido carboxílico, para obtener un compuesto que tiene la estructura:

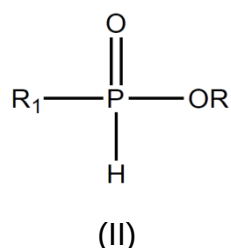


Resolución N° 16658

Ref. Expediente N° NC2019/0009271

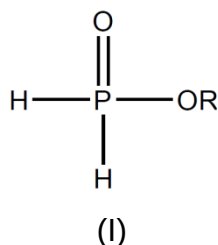
(b-ii) desproteger el grupo de protección de amina R3, desproteger el grupo de protección de ácido carboxílico R4 e hidrolizar el grupo R alquilo C1-C6 o bencilo para producir glufosinato.

21. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el paso (a) para preparar el compuesto intermedio de fórmula (II)



donde R1 es metilo y R es butilo, comprende las etapas de:

- (i) hacer reaccionar ácido hipofosforoso con n-butanol en condiciones de deshidratación en un disolvente no polar, para obtener el compuesto de fórmula (I)



donde R es butilo ; y

- (ii) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (i) con el agente de metilación que es cloruro de metilo, en presencia de al menos una base, para obtener el compuesto intermedio de fórmula (II), donde la base es una o más seleccionadas del grupo que comprende metóxido de sodio, hidruro de sodio y diisobutilo sal de amida.

22. El proceso según la reivindicación 21, en el que el disolvente no polar es tolueno.

23. El proceso según la reivindicación 21 o 22, donde el paso (i) y el paso (ii) se llevan a cabo en el mismo recipiente.