

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISI3N DE NUEVAS CREACIONES

2020  
Bogot3, D.C., 29/02/2008

Abogada  
**DORA MARIA GOMEZ DIAZ**  
Apoderada

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-040538- -00007-0000

Fecha: 2008-03-13 11:40:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASC  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

|        |            |          |
|--------|------------|----------|
| ASUNTO | Radicaci3n | 03040538 |
|        | Tr3mite    | 002      |
|        | Evento     | 001      |
|        | Actuaci3n  | 430      |
|        | Oficio     | 3961     |
|        | Folios     | 153      |

Patente de Invenci3n ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐

V3a Nacional ☐

V3a PCT (fase nacional) ☐ Cap.I ☐ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional PCT/EP01/13217  
Fecha de Presentaci3n Internal. 15/11/2001

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el art3culo 45 de la Decisi3n 486 de la Comisi3n de la Comunidad Andina, se le comunica:

**1. Documentos estudiados**

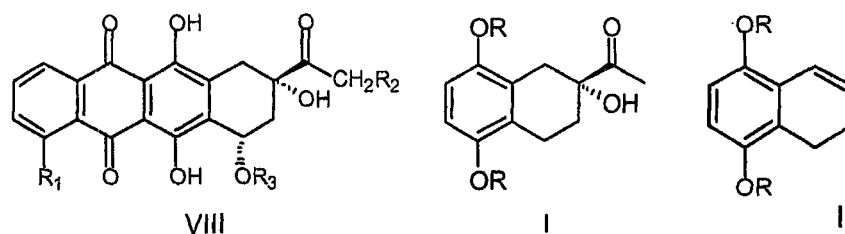
- 1.1. Descripci3n: Folios: 73 a 89
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 96 a 100
- 1.3. Prioridad: Fecha: 16/11/2000, pa3s: Italia y n3mero: FI2000A00023
- 1.4. Respuesta del solicitante Folios: 130 a 147

**2. Objeto de la invenci3n**

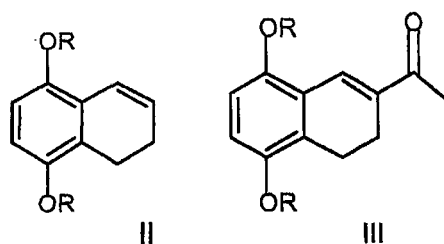
T3tulo de la solicitud: **PROCESO PARA LA S3NTESIS DE ANTRACICLINAS OPTICAMENTE ACTIVAS**. N3mero de folio: 1

**El objeto de la presente solicitud** de patente de invenci3n consiste en un compuesto 3pticamente activo y un proceso para la s3ntesis de antraciclina 3pticamente activas

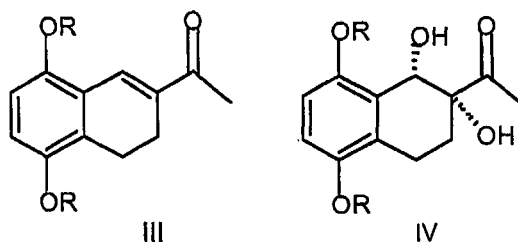
Reivindicaciones 1-9: Proceso de preparación de antraciclina de fórmula (VIII) con formación del intermediario (I) que se prepara a partir del (II) 5, 8-dialcoxi-3, 4-dihidronaftaleno



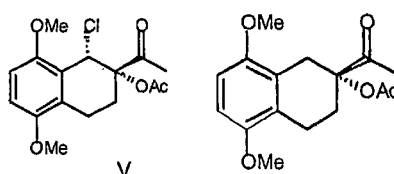
- a) Acilar el 5,8 -dialcoxi-3, 4-dihidronaftaleno (II) con cloruro de acetilo en exceso de  $\text{AlCl}_3$  a temperatura  $-35^\circ\text{C}$  y  $25^\circ\text{C}$  formando un derivado de acilo (III)



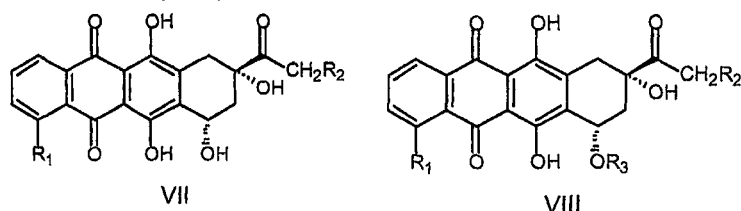
- b) Hidroxilar enantioselectivamente el (III) con una cantidad catalítica de Osmio para formar el diol (IV)



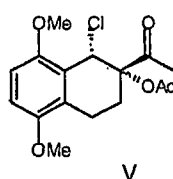
- c) Convertir el diol (IV) en acetato (VI) mediante reducción directa a través del cloroacetato (V) por reacción con trietilortoacetato y trimetilsililcloruro y reducción por procedimientos conocidos.



Reivindicaciones 2-3, 9: Proceso de acuerdo a la reivindicación 1 caracterizado porque la tetralina (I) se convierte en antraciclina (VII) y luego en antracilina (VIII) ambas reacciones por procesos conocidos.



Reivindicación 10: Compuesto ópticamente activo de fórmula (V)



**El problema planteado en esta solicitud** es la necesidad de procesos útiles para la síntesis de antraciclinas ópticamente activas las cuales son de amplio uso terapéutico como fármacos antineoplásicos.

**Para solucionar este problema técnico** la solicitud en estudio proporciona un compuesto ópticamente activo y un proceso para la síntesis de antraciclinas ópticamente activas en donde la tetralina ópticamente activa (I) se obtiene en solo 4 o 5 pasos y se prepara estereoselectivamente a partir del 5,8-dialcoxi-3, 4 – dihidronaftaleno (II) el cual al contrario a los métodos que aplican la resolución de mezclas racémicas, (difíciles de realizar y con rendimientos inferiores al 30%) muestra la ventaja de proporcionar el intermediario clave (I) en rendimientos mucho mayores ( $\geq 70\%$ ) que los reportados en la literatura y fácil e industrialmente explotable.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.).

**3. De la solicitud de Patente** (según el caso)

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Una vez revisado el capítulo reivindicatorio esta dependencia encuentra:

- Reivindicación 1: No corresponden con el capítulo descriptivo los términos “trietilortoacetato” (folio 81), “reducción directa” (folio 82), “cantidad catalítica de Osmio” (folio 81) en este punto la descripción es clara en indicar que se usa sal de Sodio y metansulfonamida y luego hablan de la sal de Osmio en una cantidad catalítica.
- Reivindicación 1: El objeto de esta reivindicación no es claro, en cuanto a que finalmente no se entiende si la meta es llegar al compuesto (I) o al (VIII).
- Reivindicación 2: No se acepta debido a que como lo indica el solicitante las reacciones que se pretenden proteger han sido realizadas por procesos conocidos.

El objeto de la solicitud no es claro e incumple así mismo con el requisito de concisión, dadas las observaciones esbozadas en los numerales precedentes. En este sentido se requiere al interesado para que realice las modificaciones correspondientes a fin de subsanar las no conformidades encontradas por este Despacho.

**4. Determinación del Estado de la Técnica**

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 16/11/2000

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

| Nº             | Documento   | Título                                            | Fecha de publicación* |
|----------------|-------------|---------------------------------------------------|-----------------------|
| D <sub>1</sub> | XP001058968 | RHO, YOUNG S. ET AL: “total synthesis of a new 7- | 20/04/2000            |

|                |             |                                                                                                                                                                          |      |
|----------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|                |             | deoxydarubicinona derivative through the functionalization of an A-ring side chain"                                                                                      |      |
| D <sub>2</sub> | XP002188356 | RUSSELL, R.A. ET AL.: "An economical and versatile synthesis of 5,8-dialkoxy-2-acetyl-3,4-dihydronaphtalenes: key precursors for the synthesis of chiral anthracyclines" | 1983 |

5. Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

5.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica (1-9) un proceso de preparación de antraciclinas de fórmula (VIII) con formación del intermediario (I) que se prepara a partir del (II) 5, 8-dialcoxi-3, 4-dihidronaftaleno y (10) un compuesto ópticamente activo.

Dicho compuesto se ve afectado por el siguiente documento más cercano del Estado de la Técnica:

**D<sub>1</sub> que enseña** un proceso para la preparación de una antraciclina (Ver folios: 18-20).

**D<sub>2</sub> que enseña** una versátil y económica síntesis de 5,8-dialcoxi-2-acetil-3,4-dihidronaftalenos: Precursores clave para la síntesis de antraciclinas quirales.

La **diferencia de esta solicitud con D<sub>1</sub>** es que en D<sub>1</sub> se inicia el proceso con el compuesto de fórmula (II) el cual es formilado de acuerdo con la reacción Vilsmeier-Haack y luego por Grignard se adiciona bromuro de metil magnesio al grupo formil obtenido en la primera etapa, mientras que en la solicitud los compuestos de fórmula (II) son acilados con cloruro de acetilo por un exceso de AlCl<sub>3</sub> obteniendo en un solo paso en sustituyente C<sub>2</sub>. Además en D<sub>1</sub> se requiere una oxidación del grupo hidroxilo a una cetona para poder llegar al compuesto (I) lo cual no se requiere en la solicitud. Sin embargo a pesar de estas diferencias, **en D<sub>2</sub>** se revela la acilación de estos compuestos con la adición de acetil cloruro en la presencia de AlCl<sub>3</sub> por lo cual una persona versada en la materia se vería motivada a acilar el compuesto de formula (II) del proceso revelado por **D<sub>1</sub>** de acuerdo con lo revelado en **D<sub>2</sub>** ya que allí se revela que tal acilación resulta más económica.

De esta forma no puede determinarse un efecto técnico que logre la diferencia con la anterioridad encontrada porque la descripción no presenta datos en tal sentido ya que si bien se muestra que el rendimiento de los procesos ilustrados en términos generales es mayor al 70% (folios 83-88), no existen evidencias que verifiquen que el uso del cloruro de acetilo en presencia de un exceso de AlCl<sub>3</sub> produce un más alto rendimiento del producto final comparado con el uso de la reacción Vilsmeier-Hack revelado en D<sub>1</sub> o que lo revelado en D<sub>2</sub> o del compuesto ópticamente activo donde se permita evidenciar la solución aportada por la invención.

Además tampoco se demuestra mediante estudios comparativos, cual o cuales son las propiedades sorprendentes que le confiere el compuesto reivindicado ópticamente activo a los compuestos finales obtenidos de la reivindicación 1.

De esta forma el Problema Técnico Objetivo fundamental de la Invención Reivindicada no puede definirse y el proceso y compuesto reivindicado se consideran tan solo una alternativa, sin algún salto tecnológico que lo haga superior a lo **previamente conocido**.

Por consiguiente, de acuerdo a las consideraciones expuestas anteriormente, resultaría obvio el diseño de este tipo procesos para un experto en la materia.

La presente Solicitud de Patente reivindica (2) un proceso de acuerdo a la reivindicación 1 caracterizado porque la tetralina (I) se convierte en antraciclinona (VII) y luego en antraciclina (VIII) ambas reacciones según se informa por el solicitante se realizan por procesos conocidos por lo tanto tampoco tienen nivel inventivo.

Las reivindicaciones 3 y 9 por ser dependientes de la 2 la cual se vio afectada por Nivel inventivo quedan de esta forma afectadas de manera obvia por Nivel inventivo en sus demás modalidades.

**6 Conclusión:**

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

| Nº             | Documento Nº | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|----------------|--------------|----------------------------|----------------------|
| D <sub>1</sub> | XP001058968  | 1-10                       | NIVEL INVENTIVO      |
| D <sub>2</sub> | XP002188356  | 1-10                       | 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 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.

**ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL**  
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 14 MAR, 2008

|                                    |                                                |
|------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>CONCEPTO TÉCNICO</b><br>No. 569 | <b>EXAMINADOR TÉCNICO</b><br>Código No. 202087 |
|------------------------------------|------------------------------------------------|

*voobg*