

|                                                          |                                                   |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>RAD:</b> 11-177469- -6                                | <b>FECHA:</b> 2013-07-25 16:14:37                 |
| <b>DEP:</b> 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES          | <b>EVE:</b> 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I |
| <b>TRA:</b> 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II | <b>FOLIOS:</b> 5                                  |
| <b>ACT:</b> 519 PRESENTACION                             |                                                   |

Abogado(a)/Señor(a)  
LUZ CLEMENCIA SUAREZ DE PAEZ

|                |             |              |
|----------------|-------------|--------------|
| <b>Asunto:</b> | Radicación: | 11-177469- 6 |
|                | Trámite:    | 11           |
|                | Evento:     | 378          |
|                | Actuación:  | 519          |
|                | Oficio:     | 13500        |
|                | Folios:     | 5            |

|                                     |                   |            |   |                               |  |
|-------------------------------------|-------------------|------------|---|-------------------------------|--|
| Patente de Invención                | X                 |            |   | Patente de Modelo de Utilidad |  |
| Vía Nacional                        |                   |            |   |                               |  |
| Vía PCT (Fase Nacional)             | X                 | Capítulo I | X | Capítulo II                   |  |
| No. Solicitud Internacional         | PCT/EP2010/057272 |            |   |                               |  |
| Fecha de Presentación Internacional | 26/05/2010        |            |   |                               |  |

|                      |                                                                   |                          |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Descripción:         | Radicado N° 11-177469-00000-0000                                  | 23/12/2011               |
| Reivindicaciones:    | Radicado N° 11-177469-00000-0000                                  | 23/12/2011               |
| Rta del Solicitante: | Radicado N° 11-177469-00005-0000                                  | 6/03/2013                |
| Oposición(es):       | Laboratorios Synthesis S.A.S.<br>Radicado N° 11-177469-00003-0000 | 10/10/2012               |
| Prioridad:           | EP 09290394.7<br>US 61/244.547                                    | 27/05/2009<br>22/09/2009 |

No se acepta la reivindicación de prioridad puesto que su contenido técnico no corresponde con el de la prioridad reivindicada, es decir, no se está dando uso a la misma base B. En el documento también se menciona que no se utilizó un reactivo adicional el cual podría ser usado en la desmetilación.

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa

pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

Teniendo en cuenta que el solicitante pagó la tasa correspondiente a las reivindicaciones adicionales, se procederá a estudiar el capítulo reivindicatorio presentado.

Título de la solicitud: PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS INTERMEDIOS DE DRONEDARONA.

El problema planteado en esta solicitud consiste en proveer un proceso para la preparación de los compuestos intermediarios Ia y Ib para la preparación de dronedarona.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un procedimiento para la preparación de productos intermedios de dronedarona de fórmula I, partiendo de materiales disponibles y de compuestos conocidos, usando reactivos y disolventes sencillos y compatibles con el medio ambiente, para dar rendimientos totales altos y gran pureza de los productos.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D307/080.

#### **4 . De la solicitud de patente**

##### **Reivindicaciones (artículo 30 D 486)**

De acuerdo con lo revelado en el capítulo reivindicatorio, las reivindicaciones 2-4 están siendo formuladas con dependencia de la reivindicación 1. Sin embargo, la reivindicación 1 trata sobre el proceso de preparación del componente de la fórmula Ia, la reivindicación 2 habla sobre el proceso de preparación del componente de la fórmula Ib y las reivindicaciones 3 y 4 están enfocadas en el proceso de preparación de los componentes de la fórmula I.

La dependencia es por lo tanto, incorrecta y como consecuencia el objeto de la solicitud no es reivindicado de una manera clara.

#### **5 . Análisis de la(s) oposición(es)**

Argumentaciones de Laboratorios Synthesis S.A.S.

Dice el oponente que el documento D1 WO2009/044143 revela en su descripción un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), donde R1, R2, R3, R4, X e Y son como se describen en la descripción. Tales compuestos pueden, por ejemplo, ser compuestos intermedios útiles en la síntesis de fármacos como dronedarona. Pasos intermedios del proceso comprenden fórmulas de acuerdo con (II) y (III). Los compuestos de la fórmula Ia y Ib son intermedios importantes para la preparación de dronedarona. La síntesis de ambos compuestos Ia y Ib como de la dronedarona ha sido descrita en el documento D1 (Ejs. A (1-4) y B (5, 7 y 8)). D1 también da a conocer una ciclación de reacción que incluye la introducción simultánea del grupo 4-metoxi-hydroxibenzoil. Por lo tanto, para cualquier persona versada en la materia, es obvio derivar a partir de la reacción descrita en D1, la implicación de la síntesis de un compuesto intermedio de hidroxilamina. Así que este documento afecta el nivel inventivo del objeto de la presente solicitud.

Respuesta del solicitante

La solicitante afirma que el documento D1 (WO2009/044143) describe la síntesis tanto de los compuestos intermedios Ia y Ib como la de dronedarona. Sin embargo, la ruta de preparación utilizada difiere de la reivindicada en la presente invención en varios aspectos. La reacción descrita en D1 supone la síntesis de un arilo hidroxilamina intermedio. Este arilo

hidroxilamina intermedio se hace reaccionar con un compuesto ceto (III). Además, de acuerdo con D1, la reacción de ciclación se realiza bajo condiciones ácidas, según los ejemplos prácticos de D1 en presencia de ácido acético.

Contrario a la presente invención, en D1 la síntesis de un arilo hidroxilamina intermedio y su reacción con cetona, es obligatorio. Dicha reacción de D1 no puede conducir a un compuesto éster VII, que es el material inicial del proceso de ciclación de la invención reivindicada en la presente solicitud. La ciclación, de acuerdo con D1, se hace en presencia de un ácido y de hecho se aleja de la presente invención. No hay ningún indicio o sugerencia para que una persona experta en la materia utilice un compuesto de fórmula VII (éster) como material inicial para la reacción de ciclación. Además, no hay ningún indicio o sugerencia a la solución inventiva para hacer la reacción de ciclación a partir del compuesto VII en presencia de un catalizador base o de zeolita. La solicitante concluye que el procedimiento reivindicado en la presente solicitud no es solamente nuevo, sino también inventivo frente a la anterioridad citada D1.

### Respuesta del examinador técnico

De acuerdo con los argumentos de la firma opositora, la sociedad solicitante y el capítulo reivindicatorio, se puede observar que no hay claridad en el objeto real de la solicitud, como ya se anotó anteriormente y, según la descripción de la presente solicitud, no se observó un efecto técnico demostrado con el procedimiento para intermediarios de dronedarona propuesto por la presente solicitud.

El documento WO2009/044143 presentado en la(s) oposición(es) sí desvirtúa el nivel inventivo del objeto de esta solicitud; por lo tanto, se considerará dentro del examen de patentabilidad.

### 6 . Determinación del estado de la técnica:

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud internacional: 26 de mayo de 2010 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

| Ítem | Documento     | Título                                                                                                                     | Fecha de Publicación |
|------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1   | WO2009/044143 | “Process for preparing benzofurans”                                                                                        | 9/Abril/2009         |
| D2   | EP0471609     | “Benzofuran Derivatives, Benzothiophenes, Indoles or Indolizines, Process for Production and Compositions containing them” | 19/Febrero/1992      |

El documento D1<sup>[1]</sup> divulga la descripción de la síntesis de los componentes Ia y Ib así como del fármaco Dronedarona. (Ejs. A (1-4) B (5,7 y 8)).

El documento D2<sup>[2]</sup> divulga la descripción de la síntesis de los componentes Ia y Ib así como del fármaco Dronedarona. (Ej. 1).

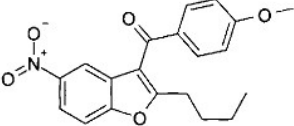
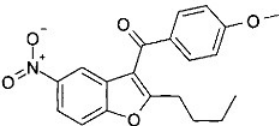
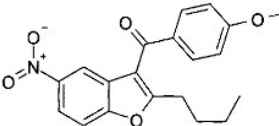
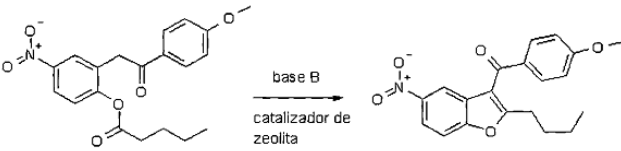
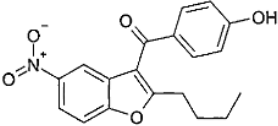
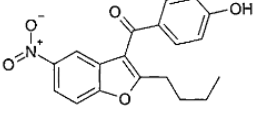
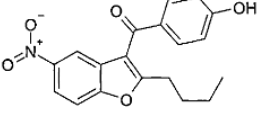
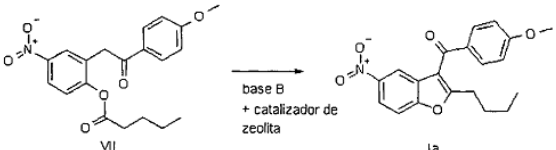
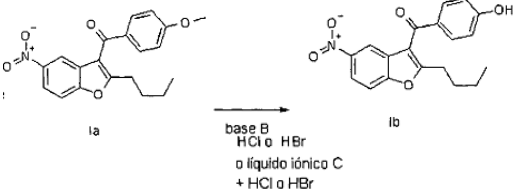
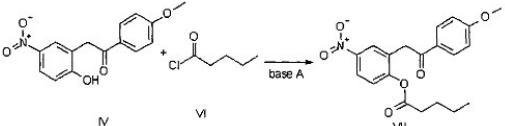
[1] URL: [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2009044143A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20090409&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en\\_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2009044143A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20090409&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP)  
[2] URL: [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=EP&NR=0471609A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=19920219&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en\\_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=EP&NR=0471609A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=19920219&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP)

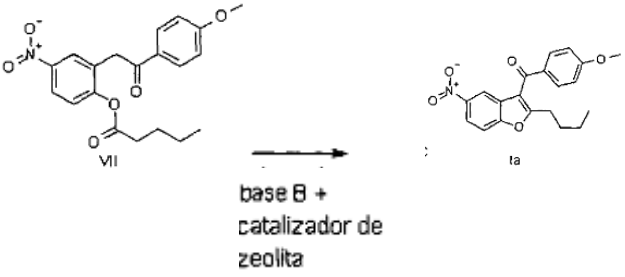
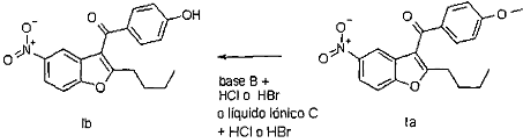
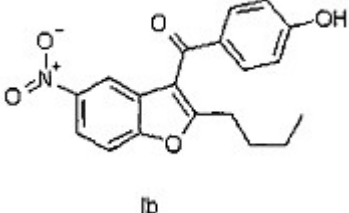
7. Examen de patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula la... y sus sales...” (Ver página 24 del radicado N° 11-177469-00000-0000)

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

| Características esenciales                                                                                               | D1                                                                                                                                                                                                                                      | D2                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Preparación de:<br><br>Ia               | <br>Ia                                                                                                                                                | <br>Ia                                                                                             |
| <br>VII                                 | O-4-nitrofenilhidroxilamina se suspende en ác. Acético y se agrega 1-(4-metoxifenil)-heptan-1,3-diona.<br>Enfriar<br>Evaporar el solvente                                                                                               | n-butil-2-nitro-5-benzofurano y cloruro de anisol en dicloroetano y tetracloruro<br>T° 23°C, agitación, 24 horas                                                                      |
| Preparación de:<br><br>Ib             | <br>Ib                                                                                                                                              | <br>Ib                                                                                           |
| <br>VII                               | 1(4-benziloxifenil)-heptan-1,3-diona se suspende en HBr/ác. Acético y se agrega O-4-nitrofenilhidroxilamina; La mezcla se dejó a T° ambiente por 6 h<br>Se hizo extracción con agua y EtOAc<br>Se evaporó el solvente<br>Y se obtuvo Ib | n-butil-2(metoxi-4-benzoil)-3-nitro-5-benzofurano en dicloroetano en presencia de cloruro de aluminio                                                                                 |
| <br>Ia                                 |                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                       |
| Preparación de dronedarona:<br><br>IV | Se obtiene dronedarona a partir de los intermediarios Ia y Ib utilizando rutas estándar de conversión del grupo nitro a un metilsulfonilamino y convertir un OH (o –OCH <sub>3</sub> ) a un oxi-                                        | n-butil-2-(hidroxi-4-benzoil)-3-nitro-5-benzofurano y carbonato de potasio en metiletilcetona Agregar n-butilamino-3-propano. Dejar a reflujo durante 20 horas. Evaporar el solvente. |

|                                                                                                                                                        |                                                                                                                   |                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
|  <p>base B +<br/>catalizador de<br/>zeolita</p>                        |                                                                                                                   |                |
|  <p>base B +<br/>HCl o HBr<br/>o líquido iónico C<br/>+ HCl o HBr</p> | <p>alquilaminoalquilo (p. ej. -O-<br/>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>2</sub>)</p> | <p>Filtrar</p> |
|  <p>para dar: dronedarona</p>                                        |                                                                                                                   |                |

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan la síntesis de dronedarona y de sus intermediarios (D1= Ejs. A (1-4) B (5,7 y 8); D2= Ej. 1).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el procedimiento del documento D1 consiste en que no está la reacción de ciclación del compuesto VII de la presente solicitud.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el procedimiento del documento D2 consiste en que no está la reacción de ciclación del compuesto VII de la presente solicitud.

No se encuentra un efecto demostrado de la síntesis propuesta por el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo proveer un proceso alternativo para la preparación de compuestos de fórmula Ia y Ib”.

Sin embargo, la utilización de una reacción de ciclación del compuesto VII en presencia de una base y un catalizador de zeolita, resulta obvia para la persona del oficio normalmente versada en la materia; además, el procedimiento de la presente solicitud no menciona las condiciones específicas de reacción y no se puede asegurar que el procedimiento propuesto va a resultar en beneficios esperados en cualquier proceso como son el alto rendimiento y alta pureza.

En consecuencia, era obvio para la persona del oficio normalmente versada en la materia

referirse a las enseñanzas divulgadas en el documento D2 con el fin de lograr un proceso alternativo al descrito en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud.

En ausencia de un efecto inesperado mostrado por el procedimiento reivindicado en relación con los del arte anterior, la solución al problema técnico parece ser obvia a la luz de los documentos D1 y D2.

Conclusión:  
La reivindicación 1 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18). De igual manera, las reivindicaciones 2 a 12 no aportan características adicionales que puedan considerarse inventivas y que hagan inventivo el objeto de la reivindicación 1. Por lo tanto, tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

**8. Conclusión:**

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

| Ítem | Documento     | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|---------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | WO2009/044143 | 1 a 12                     | Nivel inventivo      |
| D2   | EP0471609     | 1 a 12                     | 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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

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 2013-07-30

Elaboró: Lina Patricia Forero Tobaría  
Revisó: Lyna Del Carmen Mordecay Dunoyer