

|                                                   |                                            |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO          |                                            |
| RAD: 13-156552- -9                                | FECHA: 2015-03-06 17:16:12                 |
| DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES          | EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I |
| TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II | FOLIOS: 9                                  |
| ACT: 476 TRASTITULARSOLI                          |                                            |

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020  
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)  
NATALIA CABRERA MARTINEZ

**Asunto:** Radicación: 13-156552- -9  
Trámite: 11  
Evento: 378  
Actuación: 476  
Oficio: 2418  
Folios: 9

|                                     |                   |            |   |                               |  |
|-------------------------------------|-------------------|------------|---|-------------------------------|--|
| 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/FR2012/000005 |            |   |                               |  |
| Fecha de Presentación Internacional | 04/01/2012        |            |   |                               |  |

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:               | Radicado No. 13-156552-00000-0000 | 3/Julio/2013                          |
| Reivindicaciones:          | Radicado No. 13-156552-00000-0000 | 3/Julio/2013                          |
| Dibujos:                   | Radicado No. 13-156552-00000-0000 | 3/Julio/2013                          |
| Oposiciones:               | Radicado No. 13-156552-00004-0000 | Lafrancol S.A.S.<br>14/Noviembre/2013 |
| Respuesta del solicitante: | Radicado No. 13-156552-00006-0000 | 10/Febrero/2014                       |
| Prioridad:                 | FR 11.00024                       | 5/Enero/2011                          |

## 2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

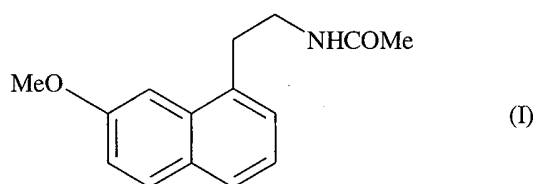
## 3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 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. En el presente caso, se tiene en cuenta la totalidad del capítulo reivindicatorio (Radicado No. 13-156552-00000-0000) para el examen de patentabilidad.

Título de la solicitud: "Nuevo procedimiento de síntesis de la agomelatina".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar nuevas vías de síntesis de agomelatina, en particular a partir de materias primas menos onerosas que la 7-metoxi-1-tetralona.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I):



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07C 231/02, 233/18, 253/30, 255/37, 255/40.

## 4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 16 y 18 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

El objeto de las reivindicaciones 15 y 17 no es patentable, de acuerdo con el Art 14 porque se definen con referencia al uso como intermediario de síntesis de agomelatina.

## 5. De la solicitud de patente

### Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 – 14, 19 y 20 carecen de concisión porque utilizan las expresiones “cebador radicalario”, “reducción/deshidratación”, “aromatización”, “medio prótico polar”, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Se requiere definir las condiciones en las que se llevan a cabo cada una de las etapas del proceso de síntesis como rango de temperatura y medio de reacción.

En la reivindicación 14 se sugiere definir el término “TCQ”.

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

## **6. Unidad de invención (Art 25 D 486)**

La Solicitud no cumple con el Requisito de Unidad de Invención porque se refiere a 3 Grupos Inventivos.

Los Grupos Inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

- 1° Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I). Reivindicaciones 2 – 14.
- 2° Compuesto de fórmula (V). Reivindicación 15.
- 3° Compuesto de fórmula (VI). Reivindicación 17.

No se guarda un concepto común inventivo toda vez el objeto central de la invención está relacionado con un proceso de síntesis de agomelatina, mientras que el objeto de las reivindicaciones 15 y 17 reclaman un compuesto que puede ser obtenido mediante procesos diferentes al reclamado en las reivindicaciones 2 – 14. Por otra parte, el estudio de un proceso requiere un análisis de patentabilidad independiente al análisis de un compuesto químico, como el de las reivindicaciones 15 ó 17.

Se sugiere presentar las Solicitudes Divisionales que considere necesarias, ó limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

## **7. Análisis de la Oposición**

### **Argumentaciones de Lafrancol**

1. Dice la opositora que las composiciones farmacéuticas y los procesos de síntesis del compuesto de fórmula (I) son prácticas y eventos completamente conocidos en la industria farmacéutica, por tanto no hay posibilidad de que sean novedosos y mucho menos inventivos.
2. Argumenta la opositora que en el documento “The Merck Index” puede observarse que el principio activo agomelatina se encuentra plenamente identificado y obtuvo beneficios patentarios por la Oficina Europea de Patentes y por Estados Unidos de América, No. EP 447285 y US 5225442 (años 1991 y 1993) respectivamente.
3. Sostiene también la opositora que la solicitud en curso carece de los requisitos fundamentales para otorgársele el privilegio de patente de invención, particularmente en materia de novedad y/o nivel Inventivo si se tiene en cuenta la materia revelada entre otros, en documentos como: EP1564202 y EP0447285.

### **Respuestas de la Solicitante**

1. Dice la solicitante que la opositora no ofrece ningún detalle para corroborar su opinión con respecto a la falta de novedad y nivel inventivo de la presente solicitud. Solamente reporta declaraciones generales.
2. Señala la solicitante que la presente invención se relaciona con un nuevo proceso para la síntesis industrial de la agomelatina.
3. En relación con el documento EP1564202, la solicitante indica que la ruta de síntesis reclamada en la presente invención se diferencia en que:

- Está dirigida a un proceso novedoso para la síntesis de agomelatina partiendo de cianuro de alilo y un compuesto xantato; estos nuevos materiales de partida tienen la ventaja de ser simples y fácilmente obtenibles en grandes cantidades a menor costo.
  - Esta ruta de síntesis se basa en llevar a cabo reacciones de radicales libres que no son comúnmente utilizadas pero de todas maneras muy efectivas. Es prometedor convertir estas reacciones a escala industrial usando reactores de flujo continuo dado que se vuelve más simple el control de la propagación de la reacción en cadena
  - Finalmente, este nuevo proceso más aún hace posible obtener agomelatina de una manera reproducible y sin el requerimiento de purificación laboriosa, con una pureza que es compatible con su uso como ingrediente activo farmacéutico. De hecho, la agomelatina puede de esta manera ser sintetizada en 6 pasos en el curso del cual solamente dos de los intermediarios se aíslan.
4. Frente al documento EP0447285, la solicitante indica que el uso de la 7 -metoxi-1-tetralona como material de partida tiene dos desventajas: es costos y es difícil de obtener con buena calidad. La ruta de síntesis reclamada en la presente invención es obviamente diferente a la ruta mostrada en el documento EP0447285. Argumentos detallados que apoyan este punto se presentaron en el párrafo anterior. En consecuencia, el presente proceso es inequívocamente nuevo e inventivo con respecto al documento EP0447285.

### Respuesta del Examinador Técnico

1. En relación con el documento “The Merck Index”, presentado por la opositora, este Despacho encuentra que no desvirtúa la novedad o el nivel inventivo de la presente solicitud porque no hace referencia a un proceso para la síntesis del compuesto de fórmula I, como el reclamado.
2. Frente a los documentos EP0447285 y EP1564202, presentados por la opositora, este Despacho encuentra que no presenta argumentos que sustenten la manera cómo estos documentos afectan la novedad o el nivel inventivo de la solicitud.
3. Sobre el documento EP0447285, este Despacho encuentra que no desvirtúa la novedad ni el nivel inventivo del objeto de esta solicitud.
4. En relación con el documento EP1564202, este Despacho encuentra que no desvirtúa la novedad, pero si el nivel inventivo del objeto de esta solicitud, por lo cual se considerará dentro del examen de patentabilidad.

### 8. 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: 5 de enero de 2011 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

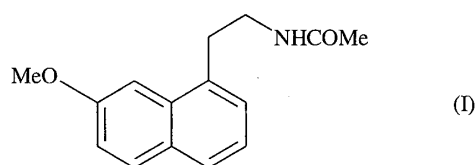
| Ítem | Documento | Título                                                                                                                         | Fecha de Publicación |
|------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1   | EP1564202 | “Novel process for synthesizing and novel crystal form of agomelatina as well as pharmaceutical preparations containing these” | 10/Septiembre/2008   |

D1<sup>1</sup> divulga un procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I)

<sup>1</sup>[https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?](https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=EP14364935&recNum=1&tab=NatCollDocuments&maxRec=&office=&prevFilter=&sortOptio)

docId=EP14364935&recNum=1&tab=NatCollDocuments&maxRec=&office=&prevFilter=&sortOptio

(Reivindicación 1):

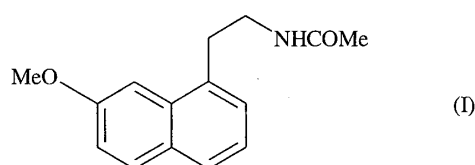


## 9. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

### Grupo Inventivo 1

#### Nivel inventivo (Art18 D486)

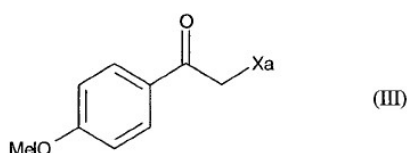
La reivindicación 1 consiste en un procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I):



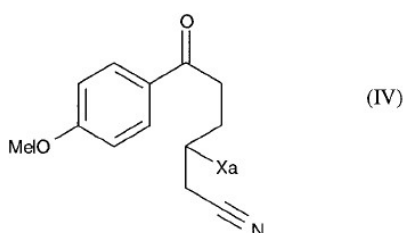
caracterizado porque se hace reaccionar el cianuro de alilo de fórmula (II):



con un compuesto de fórmula (III) en presencia de un cebador radicalario:

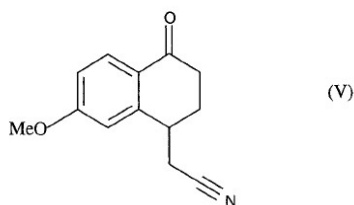


en el que Xa representa un grupo -S-C(S)-OR en el que R representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, para dar lugar al compuesto de fórmula (IV) :

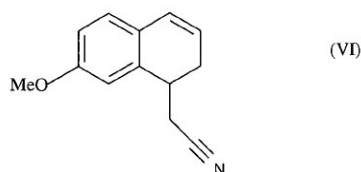


en la que Xa es tal como se ha definido anteriormente, pudiendo aislarse opcionalmente este último compuesto antes de ser sometido a una reacción de ciclación en presencia de un cebador radicalario para formar el compuesto de fórmula (V) :

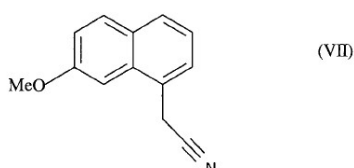
n=&queryString=



compuesto de fórmula (V) que también puede aislarse opcionalmente, que se somete a una reacción de reducción/deshidratación para dar lugar al compuesto de fórmula (VI) :



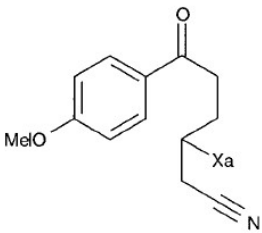
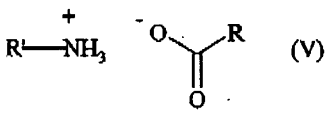
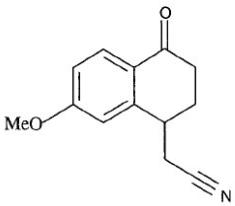
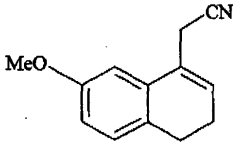
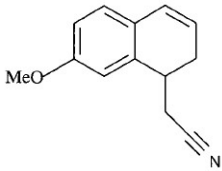
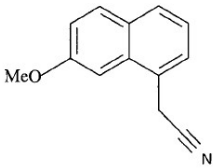
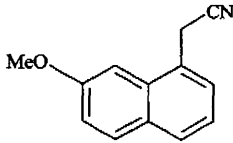
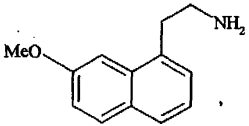
que se somete a una reacción de aromatización, para dar lugar: al compuesto de fórmula (VII) :



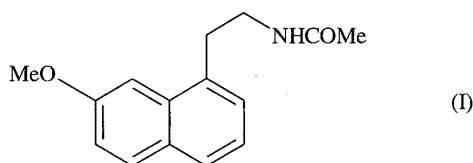
que se somete a una reducción por hidrógeno en presencia de Níquel de Raney en un medio prótico polar y a una reacción con anhídrido acético, para dar lugar al compuesto de fórmula (1) que se aísla en la forma de un sólido.

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

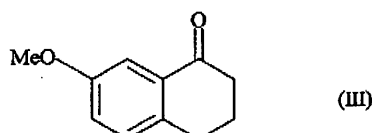
| Características esenciales                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | D1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Un procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I):</p> <p>(I)</p> <p>caracterizado porque se hace reaccionar el cianuro de alilo de fórmula (II):</p> <p>(II)</p> <p>con un compuesto de fórmula (III) en presencia de un cebador radicalario:</p> <p>(III)</p> <p>en el que Xa representa un grupo -S-C(S)-OR en el que R representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, para dar lugar al compuesto</p> | <p>Un procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I):</p> <p>(I)</p> <p>caracterizado porque se hace reaccionar la 7-metoxi-1-tetralona de fórmula (III):</p> <p>(III)</p> <p>con el ácido cianoacético de fórmula (IV):</p> <p>(IV)</p> <p>en las condiciones de eliminación del agua formada , en presencia de una cantidad</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>de fórmula (IV) :</p> <div data-bbox="313 286 711 518">  <p>(IV)</p> </div> <p>en la que Xa es tal como se ha definido anteriormente,</p>                                                                                                                                                                                     | <p>catalítica del compuesto de fórmula (V):</p> <div data-bbox="954 269 1276 381">  <p>(V)</p> </div> <p>en donde R y R', idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) lineal o ramificado, no sustituido o un grupo arilo, o un arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado sustituido no sustituido o sustituido, para dar, después de la filtración y el lavado con una solución básica (7- metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo de fórmula (VI):</p> |
| <p>pudiendo aislarse opcionalmente este último compuesto antes de ser sometido a una reacción de ciclación en presencia de un cebador radicalario para formar el compuesto de fórmula (V) :</p> <div data-bbox="332 849 678 1054">  <p>(V)</p> </div> <p>compuesto de fórmula (V) que también puede aislarse opcionalmente,</p> | <div data-bbox="950 717 1279 837">  <p>(VI)</p> </div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p>que se somete a una reacción de reducción/deshidratación para dar lugar al compuesto de fórmula (VI) :</p> <div data-bbox="345 1290 699 1460">  <p>(VI)</p> </div>                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>que se somete a una reacción de aromatización, para dar lugar: al compuesto de fórmula (VII) :</p> <div data-bbox="329 1634 675 1801">  <p>(VII)</p> </div>                                                                                                                                                                 | <p>compuesto de fórmula (VI) se hace reaccionar con un catalizador de hidrogenación en presencia de un derivado de alilo para producir el compuesto de fórmula (VII)</p> <div data-bbox="837 1672 1174 1814">  <p>(VII)</p> </div>                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p>que se somete a una reducción por hidrógeno en presencia de Níquel de Raney en un medio prótico polar y a una reacción con anhídrido acético, para dar lugar al compuesto de fórmula (1) que se aísla en la forma de un sólido.</p>                                                                                                                                                                            | <p>que luego se somete a reducción con hidrógeno en presencia de Níquel Raney en un medio de etanol amoníaco y , a continuación, salificado con ácido clorhídrico para producir el compuesto de fórmula (VIII):</p> <div data-bbox="837 2038 1247 2163">  <p>(VIII)</p> </div> <p>Que es sometido a la acción del acetato de sodio y luego de anhídrido acético para producir el compuesto de fórmula (I), el cual se aísla en la forma de un sólido.</p>                                                                  |

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque enseña un procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I) (Reivindicación 1):



A partir de la 7-metoxi-1-tetralona de fórmula (III):



La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el proceso del documento D1 consiste en que la reivindicación utiliza el compuesto de fórmula III, mientras que el documento D1 utiliza el compuesto 7-metoxi-1-tetralona.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja al proceso reclamado porque no produce un mayor rendimiento o pureza para la agomelatina, y está relacionado con una secuencia de pasos alternativa que permite obtener el mismo producto.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en la necesidad de un proceso alternativo para la síntesis de la agomelatina alternativo al ya conocido en el documento D1.

Teniendo en cuenta que el documento D1 ya divulgaba un procedimiento de síntesis industrial de agomelatina, que permite su síntesis en menos etapas que el proceso reivindicado, cuyo rendimiento es superior al 90% y que permite obtener un producto con un 99.5% de pureza (Pág. 6, línea 47), esta Superintendencia considera que el proceso de la presente solicitud es tan sólo una alternativa propuesta con la finalidad de obtener el mismo compuesto.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 1 y en las reivindicaciones 2 – 14, 19 y 20 es obvia y no tiene nivel inventivo.

## 10. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

| Ítem | Documento | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|-----------|----------------------------|----------------------|
| D1   | EP1564202 | 1 – 14, 19 y 20            | 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 del día siguiente 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 2015-03-10

Elaboró: Emilse Cano Urrego

Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo