

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 13-156553- -9	FECHA: 2015-03-06 17:15:54
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 11
ACT: 430 REQUERSOLICITA	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

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

Asunto: Radicación: 13-156553- -9
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 430
Oficio: 2416
Folios: 11

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/FR2011/000004				
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. 13-156553-00000-0000	3/Julio/2013
Reivindicaciones:	Radicado No. 13-156553-00000-0000	3/Julio/2013
Dibujos:	Radicado No. 13-156553-00000-0000	3/Julio/2013
Oposiciones:	Radicado No. 13-156553-00004-0000	Lafrancol S.A.S. 14/Noviembre/2013
Respuesta del solicitante:	Radicado No. 13-156553-00006-0000	10/Febrero/2014
Prioridad:	FR 11.00023	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.

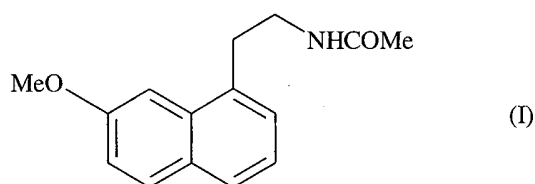
3. Objeto de la invención

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. 13-156553-00000-0000) 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 231/14, 233/18, 253/31; C07D 209/48.

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

El uso de las reivindicaciones 18, 21 y 23 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

El objeto de las reivindicaciones 19 y 22 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 – 15 y 24 – 26 carecen de concisión porque utilizan las expresiones “cebador radicalario”, “reducción/esterificación”, “deshidratación”, “aromatización”, “halogenación”, “agente tipo hidrazina”, “base fuerte y no nucleófila”, 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.

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 – 15 y 24 – 26.
- 2° Compuesto de fórmula (V). Reivindicación 17.
- 3° Compuesto de fórmula (VI). Reivindicación 20.

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 17 y 20 reclaman compuestos que pueden ser obtenidos mediante procesos diferentes al reclamado en las reivindicaciones 2 – 15 y 24 – 26. 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 17 ó 20.

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

7. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Lafranco

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, EP0447285, EP2151428 y E. Fourmaintraux *et al* (1998).

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 1-(4-metoxifenil)-4-penten-1-ona 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 uno de los intermediarios se aísla.
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.
5. En relación con el documento EP2151428, la solicitante indica que la ruta de síntesis reclamada en la presente solicitud es obviamente diferente a la ruta mostrada en el documento EP2151428. Nada en este documento permite anticipar una ruta de síntesis para la preparación de agomelatina basada en reacciones de radicales libres. En consecuencia, el presente proceso es inequívocamente nuevo e inventivo con respecto al documento EP2151428.
6. Frente al documento de Fourmaintraux *et al* (1998), la solicitante señala que la ruta de síntesis descrita no presenta similitudes con las reacciones de radicales libres reclamadas en el presente caso. En consecuencia, el presente proceso es inequívocamente nuevo e inventivo con respecto al documento de Fourmaintraux *et al* (1998).

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, EP1564202, EP2151428 y E. Fourmaintraux *et al* (1998), 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, EP2151428 y E. Fourmaintraux *et al* (1998) este Despacho encuentra que no desvirtúan 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.

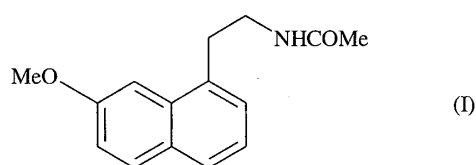
8. Determinación del Estado de la Técnica

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

D1¹ divulga un procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I) (Reivindicación 1):

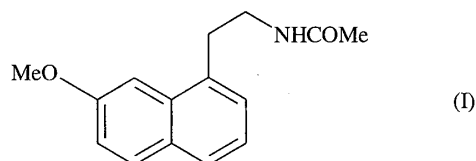


9. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

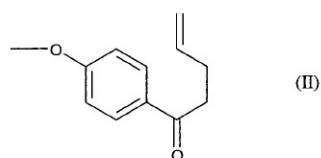
Grupo Inventivo 1

Nivel inventivo (Art18 D486)

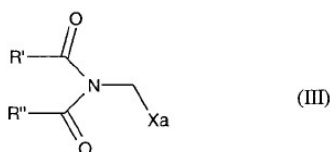
La reivindicación 1 consiste en un procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I):



caracterizado porque se hace reaccionar la 1-(4-metoxifenil)-4-penten-1-ona de fórmula (II):



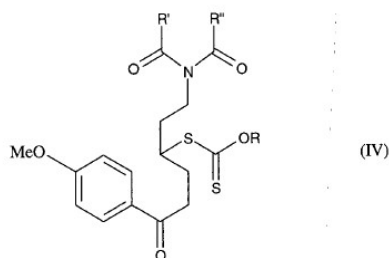
Con un compuesto de fórmula (III) en presencia de un cebador radicalario:



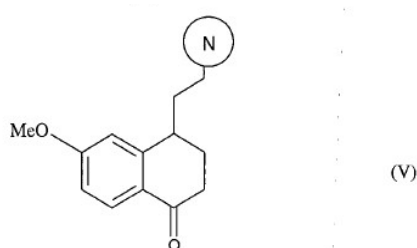
en la que R' y R'', idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, o bien R' y R'' forman juntos una cadena alquilen (C₂-C₃), pudiendo estar el ciclo así formado fusionado con un fenilo, y Xa representa

¹ <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=EP14364935&recNum=1&tab=NatCollDocuments&maxRec=&office=&prevFilter=&sortOption=&queryString=>

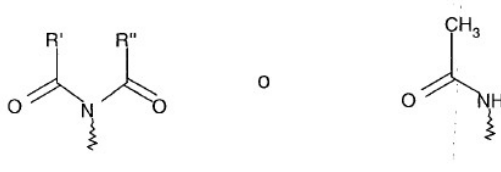
un grupo $-S-C(S)-OR$ en el que R representa un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,
para dar lugar al aducto de fórmula (IV) :



en la que R, R', R'' son tales como se han definido anteriormente, compuesto de fórmula (IV) que puede aislarse opcionalmente, cuya función amina puede desprotegerse opcionalmente y convertirse en una función acetamida, el cual se somete a una reacción de ciclación en presencia de un cebador radicalario para formar el compuesto de fórmula (V) :

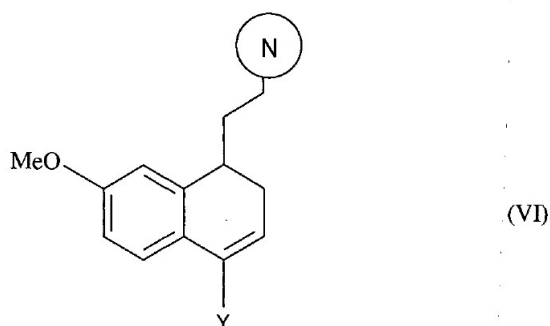


Entendiéndose que el grupo -N designa una amina protegida definida como sigue:



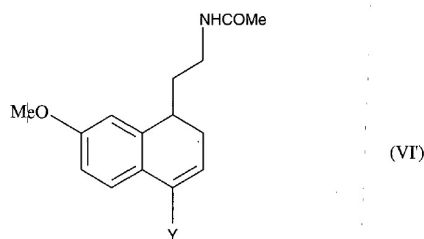
En la que R' y R'' se definen tal como anteriormente,

dicho compuesto de fórmula (V) se somete bien a una reducción/esterificación seguida de una deshidratación, bien se transforma en halogenuro vinílico, para dar lugar al compuesto de fórmula (VI) :



en la que Y representa un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, teniendo el grupo -N la misma definición que anteriormente,

compuesto de fórmula (VI) cuya función amina protegida se convierte en función acetamida llegado el caso, es decir, cuando esta conversión no ha tenido lugar antes, para dar lugar al compuesto de fórmula (VI) :

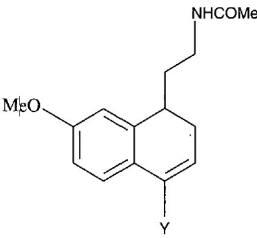
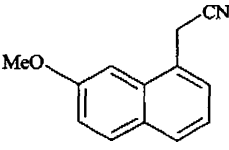
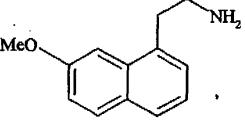


en la que Y es tal como se ha definido anteriormente, el cual se somete finalmente a una reacción de aromatización para dar lugar al compuesto de fórmula (I) que se aísla en la forma de un sólido.

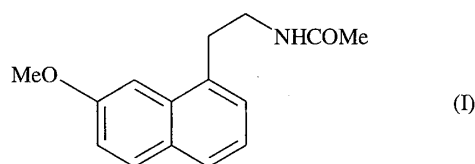
Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Un procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I): (I) caracterizado porque se hace reaccionar la 1-(4-metoxifenil)-4-penten-1-ona de fórmula (II): (II) Con un compuesto de fórmula (III) en presencia de un cebador radicalario: (III) en la que R' y R'', idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, o bien R' y R'' forman juntos una cadena alquilo (C₂-C₃), pudiendo estar el ciclo así formado fusionado con un fenilo, y Xa representa un grupo -S-C(S)-OR en el que R representa un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, para dar lugar al aducto de fórmula (IV) :	Un procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I): (I) caracterizado porque se hace reaccionar la 7-metoxi-1-tetralona de fórmula (III): (III) con el ácido cianoacético de fórmula (IV): (IV) en las condiciones de eliminación del agua formada, en presencia de una cantidad catalítica del compuesto de fórmula (V): (V)

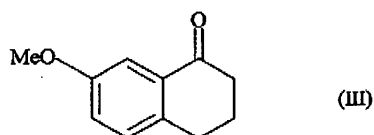
(IV) en la que R, R', R'' son tales como se han definido anteriormente, compuesto de fórmula (IV) que puede aislarse opcionalmente, cuya función amina puede desprotegerse opcionalmente y convertirse en una función acetamida,	en donde R y R', idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo (C₃-C₁₀) lineal o ramificado, no sustituido o un grupo arilo, o un arilo (C₁-C₆) 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): (VI)
el cual se somete a una reacción de ciclación en presencia de un cebador radicalario para formar el compuesto de fórmula (V) : (V) Entendiéndose que el grupo -N designa una amina protegida definida como sigue: En la que R' y R'' se definen tal como anteriormente,	
dicho compuesto de fórmula (V) se somete bien a una reducción/esterificación seguida de una deshidratación, bien se transforma en halogenuro vinílico, para dar lugar al compuesto de fórmula (VI) : (VI) en la que Y representa un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, teniendo el grupo -N la misma definición que anteriormente,	

compuesto de fórmula (VI) cuya función amina protegida se convierte en función acetamida llegado el caso, es decir, cuando esta conversión no ha tenido lugar antes, para dar lugar al compuesto de fórmula (VI') :  (VI) en la que Y es tal como se ha definido anteriormente, el cual se somete finalmente a una reacción de aromatización para dar lugar al compuesto de fórmula (I) que se aísla en la forma de un sólido.	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)  (VII) 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):  (VIII) 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.
---	--

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 los compuestos de partida 1-(4-metoxifenil)-4-penten-1-ona y un compuesto xantato, 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 con un rendimiento

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 – 15 y 24 – 26 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 – 15 y 24 – 26	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