

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 9-80215- -7	FECHA: 2013-01-17 09:37:29
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 1 REGISTRO/DEPOSITO/CONCESION/DEPOSITO
TRA: 2 PATENTES DE INVENCION	FOLIOS: 20
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO
CARRERA 11 NO 84-42 (INTERIOR 9)

Asunto: Radicación: 9-80215- -7
 Trámite: 2
 Evento: 1
 Actuación: 519
 Oficio: 472
 Folios: 20

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional	X				
Vía PCT (Fase Nacional)		Capítulo I		Capítulo II	
No. Solicitud Internacional					
Fecha de Presentación Internacional					

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:	Folios 9 a 17	31/Julio/2009
Reivindicaciones:	Folios 19 a 21	31/Julio/2009
	Folios 187 a 189	30/Octubre/2012
Dibujos:	Folios 23 a 26	31/Julio/2009
Oposiciones:	Folios 92 a 158	Gynopharm 27/Abril/2010
Respuesta del solicitante:	Folios 160 a 163	25/Octubre/2010
Prioridad:	FR 08/04465	05/Agosto/2008

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta 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

Título de la solicitud: “Nuevo procediemitno de síntesis de la agomelatina”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar un

procedimiento para la síntesis de agomelatina (N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida) a partir de materias primas accesibles.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I) caracterizado porque se pone a reaccionar el 7-metoxi-1-naftol de fórmula (II) sobre el que se condensa, en presencia de paladio, después que cuya función hidroxil se transforma en grupo saliente como el grupo halógeno, tosilato o trifluorometanosulfonato, el compuesto de fórmula (III), para dar lugar al compuesto de fórmula (IV), que se somete a hidrogenación catalítica para dar lugar al compuesto de fórmula (V), que se somete a una hidrólisis básica o ácida, o a un sistema binario reductor/ácido para dar lugar al compuesto de fórmula (VI) o a su clorhidrato, que se somete sucesivamente a la acción de acetato de sodio y anhídrido acético para dar lugar al compuesto de fórmula (I) que se aísla en forma de un sólido.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07C231/02//231/12//233/11//233/18//233/91, C07D209/48.

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 6, 7 y 8 no son claras porque emplean el término “útil”, el cual sugiere el uso de los compuestos, lo cual no es patentable. Se sugiere eliminar este término de las reivindicaciones y reemplazarlo por otro término como, por ejemplo, “intermediario”.

Las reivindicaciones 9, 10 y 11 no son claras cuando emplea la expresión “caracterizado en que el compuesto de fórmula... ..se obtiene por medio del procedimiento de síntesis según una cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 4” porque define el procedimiento en términos de la obtención del material de partida, que no representa una etapa o condición específica en que deba realizarse el proceso toda vez que los materiales de partida pueden obtenerse por diferentes rutas sintéticas, y no por sus características técnicas esenciales como son alguna etapa ó alguna condición específica en que debiera realizarse. Se sugiere eliminar esta expresión de las reivindicaciones.

5. Análisis de la oposición

Argumentaciones de Gynopharm S.A:

Dice el oponente que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad porque no cumple con uno de los tres requisitos de patentabilidad:

1. Carece de altura inventiva: en el documento D1 (EP0447285, publicado el 18 de septiembre de 1991) se define la preparación de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida; el documento D2 (EP1564202, publicado el 17 de agosto de 2005) divulga métodos de síntesis del mismo compuesto, en donde, “según el ejemplo 1, se hace reaccionar con paladio, 7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo en solución en tolueno para formar (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo”. De lo anterior concluye “[...] cualquier persona versada en la materia puede llegar de manera evidente, a partir de la combinación de los documentos D1 y D2, por técnicas conocidas por una persona versada que llevaría a cabo, reaccionar el 7-metoxi-1-naftol de fórmula II, sobre el que se condensa, en presencia de paladio, después que la función hidroxil se transforma en un grupo saliente como el grupo halógeno, tosilato o trifluorometanosulfonato, el compuesto de fórmula III, por lo que no implica actividad inventiva”.

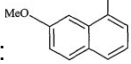
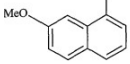
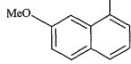
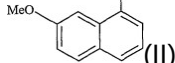
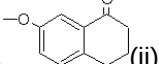
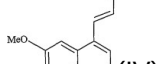
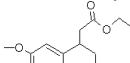
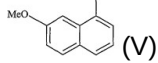
Respuestas del solicitante

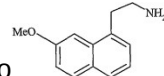
Afirma el solicitante “no puede considerarse que la técnica anterior citada destruya el paso novedoso o inventivo de la presente invención”, soportado en los siguientes argumentos: “[...] D1 y D2 describen el acceso a la agomelatina a partir de 7-metoxi-1-tetralona en 8 y en 4 pasos, respectivamente. Ese material de base adolece de dos inconvenientes: resulta costoso y difícil de obtener con buena calidad”. Argumenta que el 7-metoxi-1-naftol es un material de base muy económico y muy fácil de obtener. Agrega “[...] este método alternativo de síntesis evita la inclusión de un paso de aromatización en dicha síntesis, paso que siempre resulta problemático desde el punto de vista industrial, puesto que 7-metoxi-1-naftol ya posee un sistema de anillo de naftaleno en su estructura”. Además, “el uso de 7-metoxi-1-naftol como material de base para una reacción Heck a efectos de obtener agomelatina no se sugiere en D1 ni en D2”.

Respuesta del Examinador Técnico

El opositor falló en demostrar por qué el objeto de la solicitud carece de nivel inventivo como lo insinuó inicialmente. El juicio comparativo de los documentos citados por el opositor con la invención no permite concluir la carencia de nivel inventivo de la invención:

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Síntesis industrial del compuesto de fórmula I caracterizado porque:  (I)	Síntesis del compuesto de fórmula I caracterizado porque:  (I)	Síntesis del compuesto de fórmula I caracterizado porque:  (I)
Transforma la función hidroxilo se transforma en grupo saliente como el grupo halógeno, tosilato o trifluorometanosulfonato del 7-metoxi-1-naftol de fórmula II  (II)	Hacer reaccionar 7-metoxi-1-tetralona (ii) con bromo-acetato de etilo en benceno. Agregar zinc y cristales de yodo. Hidrogenación en presencia de HCl, extraer con benceno, secar y llevar a ebullición en presencia de P₂O₅. Para obtener Acetato de 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilideno (fl 111, etapa A, Ins 34-42).  (ii)	Hacer reaccionar 7-metoxi-1-tetralona, con ácido ciano-acético para obtener en tolueno en presencia de bencilamina para obtener (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftenil)acetonitrilo (fl 153, ejemplo 1, Ins 14-23)
El compuesto obtenido se pone a reaccionar, en presencia de paladio, con el compuesto de fórmula III (CH₂=CH-R) para dar lugar al compuesto de fórmula IV  (IV)	Hacer reaccionar 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilideno (iii) con azufre a 215°C por 10 horas. Enfriar y agregar acetato de etilo agitando por 30 minutos, para obtener etil acetato de 7-metoxi-naft-1-ilo (fl 111, etapa B, Ins 44-50).  (iii)	Hacer reaccionar (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftenil)acetonitrilo con paladio sobre carbono y tolueno para obtener (7-metoxi-1-naftenil)acetonitrilo (fl 153, ejemplo 1, Ins 25-33)
El compuesto de fórmula IV se somete a hidrogenación catalítica para dar lugar al compuesto de fórmula V  (V)	Hacer reaccionar etil acetato de 7-metoxi-naft-1-ilo (iv) en solución etanólica de NaOH al 20% en reflujo por 3 horas, secar, lavar en éter y precipitado con una corriente de HCl gas, para obtener ácido (7-metoxi-naft-1-il) acético (fl 111, etapa C, Ins 52-58).	
	Solubilizar ácido (7-metoxi-naft-1-	

Características esenciales	D1	D2
	il) acético (v) en cloroformo y hacer reaccionar con cloruro de tionilo en reflujo por 2 horas para obtener cloruro de (7-metoxi-naft-1-il)acetilo (fl 112, etapa D, Ins 1-6).	
	Disolver cloruro de (7-metoxi-naft-1-il)acetilo (vi) en éter anhídrido. Hacer reaccionar con amoníaco, para obtener (7-metoxi-naft-1-il)acetamida (fl 112, etapa E, Ins 8-16)	
	Disolver (7-metoxi-naft-1-il)acetamida (vii) en THF anhidro y hacer reaccionar con trietilamina. Agregar ácido trifluoroacético. Se obtiene (7-metoxi-naft-1-il)acetonitrilo (fl 112, etapa F, Ins 18 -28)	
El compuesto de fórmula V se somete a una hidrólisis básica o ácida, o a un sistema binario reductor/ácido para dar lugar al compuesto de fórmula VI o a su clorhidrato  (VI)	Hidrogenar (7-metoxi-naft-1-il)acetonitrilo (viii) en presencia de níquel (fl 112, etapa G, Ins 30-35, para obtener 2-(7-metoxi-naftil-1-il)etilamina.  (viii) (ix)	Hidrogenar (7-metoxi-naft-1-il)acetonitrilo en presencia de níquel (fl 153, ejemplo 1, Ins 36-43), para obtener 2-(7-metoxi-naftil-1-il)etilamina.
El compuesto de fórmula VI se somete sucesivamente a la acción de acetato de sodio y anhídrido acético para dar lugar al compuesto de fórmula I que se aísla en forma de un sólido.	El compuesto 2-(7-metoxi-naftil-1-il)etilamina (ix) se refrigera en baño de hielo y se agrega cloruro de acetilo, agitando por 30 minutos, para dar lugar al compuesto de fórmula I que se aísla en forma de un sólido (fl 113, ejemplo 1, Ins 6 – 19).	El compuesto de fórmula VI se somete sucesivamente a la acción de acetato de sodio y anhídrido acético para dar lugar al compuesto de fórmula I que se aísla en forma de un sólido.

Según el opositor, los documentos D1 y D2 (denominación tomada de lo argumentado por el opositor) se consideran el estado de la técnica cercano porque divulgan proceso de síntesis del compuesto N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida.

El proceso reivindicado difiere de los de D1 y D2 en que parte de 7-metoxi-1-naftol.

El efecto logrado por el hecho de partir de este compuesto es que parte de un compuesto accesible y no incluye pasos de aromatización.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo a resolver consiste en la necesidad de suministrar un procedimiento alternativo para la síntesis de agomelatina a partir de materias primas accesibles evitando pasos de aromatización.

No existe indicación en el estado de la técnica de que el compuesto 7-metoxi-1-naftol sea materia prima para la síntesis del compuesto en comento.

De manera que el estado de la técnica no sugiere a la persona del oficio normalmente versada en la materia la forma en que se resuelve el problema de esta solicitud. Por lo cual no se considera obvia.

Sin embargo, el documento EP 1564202, D2 de acuerdo a la numeración dada por el opositor, afecta la novedad de la reivindicación 11 toda vez que enseña el proceso de obtención de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida a partir de 2-(7-metoxi-naftil-1-il)etilamina (compuesto de fórmula VI en la invención) por la acción de acetato de sodio y anhídrido acético.

Debido a que el documento EP 1564202, D2, de la oposición desvirtúa la novedad del

objeto de esta solicitud 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 de prioridad 05 de agosto de 2008 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D2	EP 1564202	Nouveau procédé de synthèse et nouvelle forme cristalline de l'agomelatine ainsi que les compositions pharmaceutiques qui la contiennent	17/Agosto/2005
D3	EP 0279466	Novel naphthalene derivatives and antiallergy and anti-inflammatory pharmaceuticals	24/Agosto/1988
D4	Artículo ¹	Pharmacophoric search and 3D-QSAR comparative molecular field analysis studies on agonists of melatonin sheep receptors	1998

D2 (Fls. 146 a 158) enseña el proceso de síntesis del compuesto N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida a partir de 7-metoxi-1-tetralona, donde uno de los intermediarios corresponde al compuesto 2-(7-metoxi-naftil-1-il)etilamina (Fl. 153, pág. 8, párrafo 0045, líneas 47 – 53).

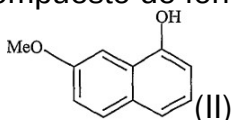
D3 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=EP&NR=0279466B1&KC=B1&FT=D&ND=&date=19930519&DB=&&locale=en_EP, divulga (pág. 8, ejemplo 3) el compuesto 7-metoxi-1-naftenol como intermediario en la síntesis de derivados de naftaleno antialérgicos y antiinflamatorios.

D4 divulga (pág. 4457, compuesto 89) el compuesto 3-(7-metoxinaftalen-1-il)propanamida como antagonista de los receptores de melatonina.

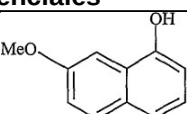
7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 7 consiste en el compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 1.



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

Características esenciales	D3
Compuesto de fórmula (II) 	7-metoxi-1-naftenol (pág. 8, ejemplo 3)

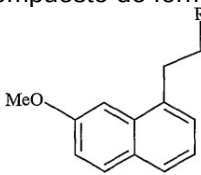
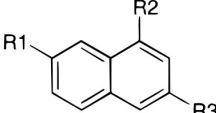
Las características esenciales del compuesto de la reivindicación 7 habían sido divulgadas previamente en D3, el cual da a conocer el compuesto 7-metoxi-1-naftenol (pág. 8, ejemplo 3).

En consecuencia, la reivindicación 7 no es nueva según lo divulgado en el documento D3.

¹ Marot C., Chavatte P., Morin-Allory L., Viaud M. C., Guillaumet G., Renard P., Lesieur D. y Michel A.; Pharmacophoric Search and 3D-QSAR Comparative Molecular Field Analysis Studies on Agonists of Melatonin Sheep Receptors; J. Med. Chem.; 1998, 41 (23), 4453-4465.

La reivindicación 8 consiste en el compuesto de fórmula (V) según la reivindicación 1.

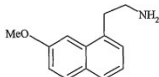
Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D4
Compuesto de fórmula (V)  , en la que R representa -CONH ₂	 Donde R1 es -OCH ₃ , R2 es -(CH ₂) ₂ CONH ₂ y R3 es H (pág. 4457, compuesto 89)

Las características esenciales del compuesto de la reivindicación 8 habían sido divulgadas previamente en D4, el cual da a conocer 3-(7-metoxinaftalen-1-il)propanamida (pág. 4457, compuesto 89). En consecuencia, la reivindicación 8 no es nueva según lo divulgado en el documento D4.

La reivindicación 11 consiste en un procedimiento para la síntesis de agomelatina según la reivindicación 1 empezando del compuesto de fórmula (VI).

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

Características esenciales	D2
Procedimiento para la síntesis de agomelatina empezando del compuesto de fórmula (VI) que se somete sucesivamente a la acción de acetato de sodio y anhídrido acético para dar lugar al compuesto de fórmula I que se aísla en forma de un sólido.  (VI)	Procedimiento para la síntesis de agomelatina empezando del compuesto 2-(7-metoxi-naftil-1-il)etilamina que se somete sucesivamente a la acción de acetato de sodio y anhídrido acético para dar lugar al compuesto de fórmula I que se aísla en forma de un sólido (Fl. 153, pág. 8, párrafo 0045, líneas 47 – 53).

Las características esenciales del compuesto de la reivindicación 11 habían sido divulgadas previamente en D2, el cual da a conocer un procedimiento para la síntesis de agomelatina empezando del compuesto 2-(7-metoxi-naftil-1-il)etilamina que se somete sucesivamente a la acción de acetato de sodio y anhídrido acético para dar lugar al compuesto de fórmula I que se aísla en forma de un sólido (Fl. 153, pág. 8, párrafo 0045, líneas 47 – 53). En consecuencia, la reivindicación 11 no es nueva según lo divulgado en el documento D2.

Vale la pena resaltar que el hecho de definir el procedimiento de la reivindicación 11 en términos de la obtención del material de partida, correspondiente al compuesto VI, no es una característica técnica esencial que defina este proceso específico, razón por la cual no se tiene en cuenta en el análisis de patentabilidad. Asimismo, el compuesto de fórmula VI se puede obtener por diferentes rutas sintéticas, por ejemplo la enseñada en el documento D2.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	EP 1564202	11	Novedad
D3	EP 0279466	7	Novedad
D4	Artículo	8	Novedad

9. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio se realizó una nueva búsqueda encontrando documentos que afectan el requisito de novedad de la invención.

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 2013-01-22

Elaboró: Rubiela Pacanchique Vargas
Revisó: Juanita Catalina Rico Valbuena