

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020  
Bogotá, D.C.,

Abogada  
MARIA VICTORIA LIEBBE LOZANO

|        |            |            |
|--------|------------|------------|
| ASUNTO | Radicación | 09 080 215 |
|        | Trámite    | 11         |
|        | Evento     | 1          |
|        | Actuación  | 519        |
|        | Oficio     | 15099      |
|        | Folios     | 5          |

|                                     |                                     |                               |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| Patente de Invención                | <input checked="" type="checkbox"/> | Patente de Modelo de Utilidad |
| Via Nacional                        | <input checked="" type="checkbox"/> |                               |
| Via 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           |
| 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 hidroxilo 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. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)**

El uso de las reivindicaciones 5 – 8 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

#### **5. De la Solicitud de Patente**

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

La reivindicación 5 no es clara porque indica el uso que puede darse al producto reivindicado, el cual no es una característica técnica que defina a la invención. Se sugiere eliminar la reivindicación del capítulo reivindicatorio.

#### **6. 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 hidroxilo 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".

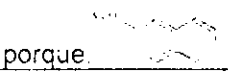
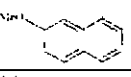
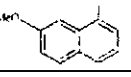
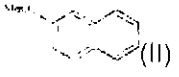
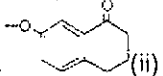
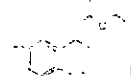
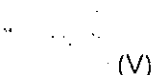
##### **Respuestas del solicitante**

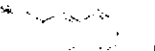
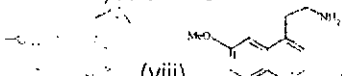
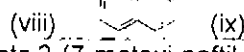
Afirma el solicitante "no puede considerarse que la técnica anterior citada destruya el paso novedoso o inventivo de la presente invención", soportado en los siguientes argumentos: "[...] D1 y D2 describen el acceso a la agomelatina a partir de 7-metoxi-1-tetralona en 8 y en 4 pasos, respectivamente. 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:<br><br>(I)                                                                                                     | Síntesis del compuesto de fórmula I caracterizado porque:<br><br>(I)                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Síntesis del compuesto de fórmula I caracterizado porque:<br><br>(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<br><br>(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 P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> . Para obtener Acetato de 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilideno (fl 111, etapa A, Ins 34-42).<br><br>(ii) | Hacer reaccionar 7-metoxi-1-tetralona, con ácido cianoacético 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 (CH <sub>2</sub> =CH-R) para dar lugar al compuesto de fórmula IV<br><br>(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).<br><br>(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<br><br>(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-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 amoniaco, 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.

Debido a que los documentos presentados en la oposición no desvirtúan la novedad, ni el nivel inventivo del objeto de esta solicitud; no se considerarán dentro del examen de patentabilidad.

7. Determinación del Estado de la Técnica

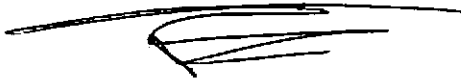
El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad 05 de agosto de 2008 y no se encontraron documentos que

anticipen el objeto de esta solicitud:

### 8. Conclusión

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.

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

**28 AGO. 2012**

Elaborado por: Rubiela Pacanchique Vargas  
Revisado por: Jacqueline Alfonso Roza

*OK*