

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
MARGARITA CASTELLANOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-064495- -00011-0000

Fecha: 2012-02-23 15:50:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

ASUNTO	Radicación	07 064 495
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	0 28 7 7

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐ Cap. II ☒
No. Solicitud Internacional PCT/FR2005/003300			
Fecha de Presentación Internacional 29/Diciembre/2005			

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 40 a 81	26/Junio/2007
Reivindicaciones:	Folios 82 a 85	26/Junio/2007
	Folios 134 a 137	30/Mayo/2011
Respuesta del solicitante:	Folios 120 a 121	30/Mayo/2011
	Folios 130 a 131	30/Mayo/2011
Prioridad:	FR 0414084	30/Diciembre/2004

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: "Síntesis y aplicaciones del ácido 2-oxo-4-metiltiobutírico, sus sales y sus derivados"

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar un análogo de sustitución de metionina con biodisponibilidad de metionina elevada y susceptible de obtenerse por una vía sintética simple que pueda llevarse a cabo a escala industrial.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un procedimiento de preparación del ácido 2-oxo-4-metiltiobutírico.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C 07 C 323/52; C 07 C 319/20; A 61 K 31/16

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es clara ni concisa porque

- no determina la naturaleza del catalizador utilizado en la reacción del paso A, ni la presencia del denominado "promotor" y "soporte inerte". Esta manera de reclamar es incorrecta porque no define inequívocamente las condiciones en que se lleva a cabo el proceso reclamado. Además, los ejemplos que sustentan la descripción enseñan el proceso aplicado cuando el catalizador corresponde a paladio, platino o una combinación paladio/ platino, el promotor corresponde a bismuto y el soporte corresponde a alumina, sílice, carbón activado y grafito. Se requiere al solicitante definir las condiciones del proceso reclamado de manera específica, considerando una generalización razonable sustentada en la descripción, teniendo en cuenta que el "promotor" y "soporte inerte" hacen parte del catalizador. Por lo tanto se sugiere introducir dentro de la reivindicación 1 las características del catalizador, para que la invención quedamente definida.
- enseña que R representa un grupo carboxílico pero este no se define inequívocamente, tal y como se enseña en el capítulo descriptivo (folio 43)

en la cual R representa un grupo seleccionado entre COOR', CONH₂, CONHR', CONHR'R'', donde R' y R'' se seleccionan, independientemente entre sí, en el grupo de los radicales alquilo lineales como, por ejemplo, los radicales metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, los radicales alquilo ramificados como, por ejemplo, los radicales isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo, isohexilo, los radicales alquilo tienen de 1 a 12 átomos de carbono, y los radicales cicloalquilo que tienen de 3 a 12 átomos de carbono. Preferentemente, el complemento de la invención consiste en el ácido 2-oxo-4-metiltiobutírico (I) y/o sus sales.

Se sugiere al solicitante definir R tal y como lo hace en el capítulo descriptivo.

Las reivindicaciones 2 y 3 no son claras cuando se utiliza el término "al menos" porque este es impreciso y no define el alcance de la invención. Se sugiere al solicitante eliminar estos términos del alcance del pliego reivindicatorio.

La reivindicación 7 carece de concisión cuando dice "...nobles está comprendido entre 0.1 y 10% de peso con respecto al soporte catalítico, y, preferentemente, comprendido entre 0,5 y 5%..." porque no se establece o delimita el rango correcto de la proporción.

La reivindicación 8 carece de concisión cuando se dice "...porque el tenor del promotor está comprendido entre 0,005% y 500% preferentemente entre 0,005 y 100% en peso del", porque no se establece o delimita el rango correcto de la proporción.

La reivindicación 10 carece de concisión cuando se divulga "...en medio neutro o alcalino, a un pH mantenido entre 4 y 11, preferentemente, entre 5,5 y 7,5.) porque no se establece o delimita el rango de pH.

La reivindicación 13 carece de concisión cuando se dice " ... se realiza a una temperatura comprendida entre 10 y 95 °C , preferentemente , entre 20 y 95 °C,

incluso entre 25 y 70 °C, porque no se delimita de manera correcta el rango de temperatura empleado.

Se sugiere al solicitante para estas reivindicaciones delimitar cada uno de los rangos al rango más estrecho el cual es el que define de manera específica el objeto de la solicitud.

La reivindicación 9 no es clara porque el término “puede alcanzar” es impreciso y no define inequívocamente la proporción del “promotor”, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un rango concreto de acuerdo a lo sustentado por la descripción.

La reivindicación 22 no es concisa porque se encuentran términos como cereal, alimento concentrado que definen el suplemento por la función de los componentes, más no se definen los componentes como tal.

5. 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: 30 de Diciembre del 2004 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

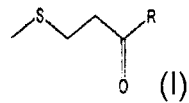
Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	MOSBAH M. Plant Physiol. (1983) 73, 257-261 0032-0889	Intermediates in the Recycling of 5-Methylthioribose to Methionine in Fruits	1983

D1 divulga (Abstract) una revisión del reciclaje de 5-metiltioribosa (MTR) a metionina en *Persea americana Mill* y *lycopersicum esculentum*

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 20 consiste en un complemento alimenticio consistente en un compuesto de formula (I) y/o sus sales:



en la cual R representa un grupo seleccionado entre COOH, COOR', CONH2, CONHR', CONR'R'', donde R' y R'' se seleccionan, independientemente entre si, en el grupo de radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 12 átomos d carbono, y de los radicales cicloalquilo que tiene de 3 a 12 átomos de carbono

Comparación de las características técnicas **esenciales** de la reivindicación 1, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D3
compuesto de formula (I) y/o sus sales: <chem>CCCC(=O)R</chem> (I)	Acido α-ceto-γ-metiltiobutirico (α-KMB)
R	
COOH COOR'	

	CONH2	
	CONHR'	
	CONR'R''	

Las características **esenciales** de la composición de la reivindicación 20 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual divulga el compuesto ácido α -ceto- γ -metiltiobutírico (abstract, columna 1, renglón 11)

En consecuencia, la reivindicación 20 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 21 y 22 no mencionan alguna característica que haga nueva la reivindicación 20, por lo cual se considera que no son nuevas.

7. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D3	MOSBAH M. Plant Physiol. (1983) 73, 257- 261 0032-0889	20 – 22	Novedad

8. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

Argumentos con respecto a modificaciones

- 1. El señor solicitante argumenta que “ el solicitante retiro la reivindicación 2 de las reivindicaciones superando las objeciones en cuanto a claridad”

Se aclara que las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio son aceptadas, de acuerdo con el artículo 34 de la decisión 486 de la comunidad andina de naciones, por cuanto no constituyen una ampliación al objeto de la solicitud. Sin embargo, el solicitante debe considerar que el capítulo reivindicatorio todavía no cumple con los requerimientos de claridad y concisión determinados por la decisión 486, de acuerdo a las objeciones realizadas en el presente concepto.

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 24 FEB 2012

Elaborado por: María del Pilar Obando
Revisado por: Jacqueline Alfonso *or U*
07 064 495 2do art 45

Intermediates in the Recycling of 5-Methylthioribose to Methionine in Fruits¹

Received for publication March 8, 1983 and in revised form May 23, 1983

MOSBAH M. KUSHAD, DARYL G. RICHARDSON, AND ADOLPH J. FERRO

Department of Horticulture (M. M. K., D. G. R.) and Department of Microbiology (A. J. F.), Oregon State University, Corvallis, Oregon 97331-3804

ABSTRACT

The recycling of 5-methylthioribose (MTR) to methionine in avocado (*Persea americana* Mill, cv Hass) and tomato (*Lycopersicon esculentum* Mill, cv unknown) was examined. [¹⁴CH₃]MTR was not metabolized in cell free extract from avocado fruit. Either [¹⁴CH₃]MTR plus ATP or [¹⁴CH₃]5-methylthioribose-1-phosphate (MTR-1-P) alone, however, were metabolized to two new products by these extracts. MTR kinase activity has previously been detected in these fruit extracts. These data indicate that MTR must be converted to MTR-1-P by MTR kinase before further metabolism can occur. The products of MTR-1-P metabolism were tentatively identified as α -keto- γ -methylthiobutyric acid (α -KMB) and α -hydroxy- γ -methylthiobutyric acid (α -HMB) by chromatography in several solvent systems. [³⁵S] α -KMB was found to be further metabolized to methionine and α -HMB by these extracts, whereas α -HMB was not. However, α -HMB inhibited the conversion of α -KMB to methionine. Both [U-¹⁴C] α -KMB and [U-¹⁴C]methionine, but not [U-¹⁴C] α -HMB, were converted to ethylene in tomato pericarp tissue. In addition, aminoethoxyvinylglycine inhibited the conversion of α -KMB to ethylene. These data suggest that the recycling pathway leading to ethylene is MTR $\rightarrow$ MTR-1-P $\rightarrow$ α -KMB $\rightarrow$ methionine $\rightarrow$ S-adenosylmethionine $\rightarrow$ 1-aminocyclopropane-1-carboxylic acid $\rightarrow$ ethylene.

Methionine serves as a precursor of ethylene (15), SAM² and ACC being intermediates (6, 22). ACC synthase catalyzes the conversion of SAM to ACC and MTA (2). This reaction has been reported to be the rate-limiting step of ethylene biosynthesis in both vegetative and fruit tissues (6, 7, 12, 13, 22, 24).

In plants, MTA is degraded by a nucleosidic cleavage via MTA nucleosidase to MTR and adenine (11). Various moieties of MTA have been shown to be recycled into methionine in higher plant tissue. Adams and Yang (1) found that the methylthio group of MTA was effectively recycled as a unit into methionine. Yung *et al.* (25) subsequently showed that, in apple tissue, the ribose portion of MTR was also incorporated into methionine. Recently, Wang *et al.* (20) demonstrated in tomato tissue that the ribose moiety of MTA was metabolized to form the four-

carbon unit (2-aminobutyrate) of methionine and suggested that ethylene was formed from the ribose portion of MTA via MTR, methionine, and ACC.

Kushad *et al.* (14) found that cell-free extracts from several fruit tissues contain MTR kinase activity. This enzyme catalyzes the ATP-dependent phosphorylation of MTR to MTR-1-P (9). The presence of this enzyme suggests that MTR-1-P also may be an essential intermediate in the recycling of MTA to methionine. The present study was undertaken to examine the fate of MTR-1-P.

MATERIALS AND METHODS

Plant Material. Unripe mature avocado fruits (*Persea americana* Mill, cv Hass) and tomato (*Lycopersicon esculentum* Mill, cv unknown) in the breaker stage were purchased from a local store.

Chemicals. [³⁵S]Methionine (1,000 Ci/mmol), [U-¹⁴C]methionine (285 mCi/mmol), and [¹⁴CH₃]SAM (58 mCi/mmol) were purchased from Amersham. [¹⁴CH₃]MTA was prepared from [¹⁴CH₃]SAM (16), [¹⁴CH₃]MTR was obtained by acid hydrolysis of the corresponding [¹⁴CH₃]MTA (16), and [¹⁴CH₃]MTR-1-P was prepared by incubating [¹⁴CH₃]MTA with partially purified calf liver MTA phosphorylase as described by Ferro *et al.* (10). [³⁵S] α -KMB and [U-¹⁴C] α -KMB were obtained according to a procedure described by Dixon (8) with α -KMB extracted from the reaction with diethyl ether. [U-¹⁴C] α -HMB was prepared from [U-¹⁴C] α -KMB using NaBH₄. [U-¹⁴C] α -KMB (2 μ Ci) was adjusted to pH 3 with 1 N acetic acid and was added to 2 mg NaBH₄ in 95% ethanol in a ratio of 1:1 (v/v). The mixture was incubated 10 min at room temperature and an aliquot was chromatographed in solvent system I to separate the product from the substrate. α -KMB and α -HMB were purchased from Sigma Chemical Co. AVG was a gift from Hoffman LaRoche.

Cell-Free Extract and Enzyme Assay. Fruit extracts were prepared by homogenization of the tissue in 0.2 M K-phosphate (pH 7.2), 3 mM DTT, 1% Triton-X-100 (v/v), and 3% PVP (w/v). The homogenate was passed through four layers of cheese cloth, and centrifuged for 20 min at 20,000g. The supernatant fluid was used as the cell free extract. MTR kinase activity was determined according to the procedure of Ferro *et al.* (9).

Chromatographic Procedures. Radioactive metabolites were separated and identified by four chromatographic systems. Descending paper chromatography was carried out in butanol:acetic acid:acetone:water (70:20:70:40, v/v) (solvent system I). TLC was performed on silica gels, F60 (EM Laboratories), with isobutanol:acetic acid:water (68:10:2, v/v) (solvent system II), ethyl acetate:ethanol:water (9:1:2, v/v) (solvent system III), and isobutyl alcohol:ethanol:water (68:20:10, v/v) (solvent system IV). All chromatograms were scanned with a Packard radiochromatogram scanner. For quantification of radioactivity, paper chromatograms were cut into 1-cm strips which were counted in a

¹ Supported by funds from the Oregon State University Agricultural Research Foundation. Oregon State University Agricultural Experiment Station Technical Paper 6739.

² Abbreviations: SAM, S-adenosylmethionine; ACC, 1-aminocyclopropane-1-carboxylic acid; MTA, 5'-methylthioadenosine; MTR, 5-methylthioribose; MTR-1-P, 5-methylthioribose-1-phosphate; α -KMB, α -keto- γ -methylthiobutyric acid; α -HMB, α -hydroxy- γ -methylthiobutyric acid; AVG, aminoethoxyvinylglycine (2-amino-4-[2'-aminoethoxy]trans-3-butenic acid).