

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9780 de 24 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005226

Señores
LG CHEM LTD.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “MÉTODO DE PRODUCCIÓN DE UN COMPUESTO INTERMEDIO PARA SINTETIZAR UN MEDICAMENTO”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/KR2018/011565

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 28 de septiembre de 2018.

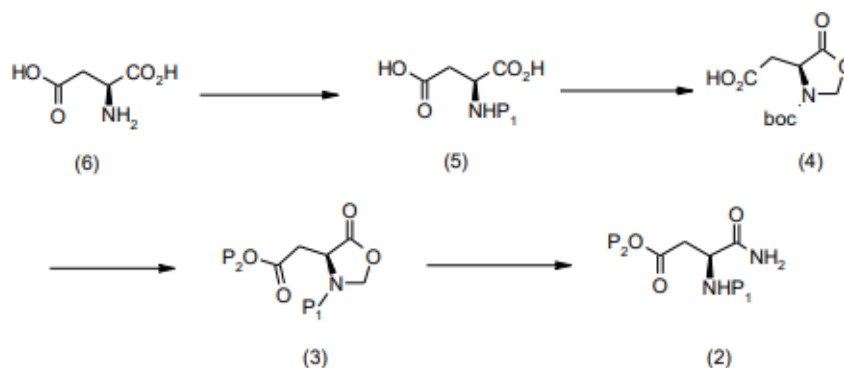
PRIORIDAD: 28/09/2017, KR (REPUBLICA DE COREA), 10-2017-012611928/09/2018, KR (REPUBLICA DE COREA), 10-2018-0115838

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar un método para preparar un compuesto intermediario útil en la síntesis de agentes antidiabéticos.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un método para la preparación de una amida protegida que comprende las etapas de: introducir un grupo protector P1 en el grupo amina del compuesto 6 para obtener el compuesto 5; ciclar el compuesto 5 con un catalizador ácido para obtener el compuesto 4; introducir un grupo protector P2 en el grupo ácido carboxílico del compuesto 4 para obtener un compuesto de fórmula 3; y hacer reaccionar con una fuente de nitrógeno el compuesto de fórmula 3 para obtener el compuesto 2 a través de desciclación de oxazolidinona.



2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 27 de abril de 2020.

Oficio N° 9780 de 24 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005226

3. De la solicitud de patente

3.1.Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

El capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que la reivindicación independiente incluya todas las características esenciales de la invención que se desea proteger.

Los términos “una o más” y “2 o más” mencionados en las reivindicaciones 4, 6, 10 y 14 son relativos por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por términos o rangos concretos.

Las reivindicaciones 1, 3, 6 y 7 no son concisas porque las definiciones de un grupo protector P1, catalizador ácido, grupo protector P2, fuente de nitrógeno, disolvente de reacción y grupo comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 28 de septiembre de 2017, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2012030106	“Production method of intermediate compound for synthesizing medicament”	8 de marzo de 2012
D2	Singh S. P., Michaelides A., Merrill R. and Schwan A. L. <i>The Journal of Organic Chemistry</i> . Vol. 76, 19, páginas 6825-6831.	“ A Microwave-Assisted Synthesis of (S)-N-Protected Homoserine γ-Lactones from L-Aspartic Acid”	Agosto de 2011
D3	Allevi P., Cighetti G. and Anastasia. <i>Tetrahedron Letters</i> 42. Páginas 5319-5321.	“Cleavage of benzyloxycarbonyl-5-oxazolidinones to α-benzyloxycarbonylamino-α-alkyl esters	2001



Oficio N° 9780 de 24 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005226

		by alcohols and sodium hydrogen carbonate”	
--	--	--	--

D1¹ divulga un método para preparar compuestos intermedios útiles en la síntesis de un compuesto para prevenir o tratar la diabetes con una alta pureza óptica (Resumen).

D2² divulga un método que comprende la preparación de derivados de homoserina γ-lactonas protegidas con (S)-N, seguido de la conversión del ácido L-aspartico N-protegido en una oxazolidinona por reducción selectiva/ciclación catalizada por ácido para liberar las lactonas (Resumen).

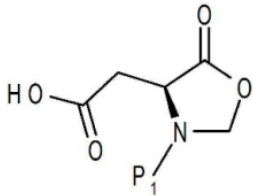
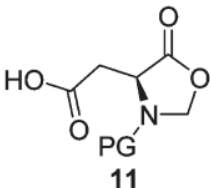
D3³ enseña la reacción de benciloxycarbonil-5-oxazolidinonas con alcoholes e hidrogenocarbonato de sodio para producir el éster de benciloxycarbonilo correspondientes (Resumen).

5. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

5.1. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 16 (NC2020/0005226 del 27 de abril de 2020) refiere a: “*Compuesto (...)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2
Un compuesto caracterizado por:	Un compuesto caracterizado porque:
La siguiente fórmula química 4:	(Página 6826, esquema 4) Tiene la fórmula 11:
 Donde, P1 es carbonilo, acilo, bencilo, entre otros.	 Donde, PG es Boc (butiloxycarbonilo), Cbz (benciloxycarbonilo), entre otros.

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/60/6d/47/2963c6b0d4291d/WO2012030106A2.pdf>

² Singh S. P., Michaelides A., Merrill R. and Schwan A. L. (2011). A Microwave-Assisted Synthesis of (S)-N-Protected Homoserine γ-Lactones from L-Aspartic Acid. *The Journal of Organic Chemistry*. Vol. 76, 19, páginas 6825-6831. Recuperado desde: https://figshare.com/articles/dataset/A_Microwave_Assisted_Synthesis_of_i_S_i_i_N_i_Protected_Homoserine_Lactones_from_L_Aspartic_Acid/2621902/1

³ Allevi P., Cighetti G. and Anastasia. (2001). Cleavage of benzyloxycarbonyl-5-oxazolidinones to α-benzyloxycarbonylamino-α-alkyl esters by alcohols and sodium hydrogen carbonate. *Tetrahedron Letters* 42. Páginas 5319-5321. Recuperado desde: https://www.researchgate.net/publication/244229612_Cleavage_of_Benzyloxycarbonyl-5-oxazolidinones_to_a-Benzyloxycarbonylamino-a-alkyl_Esters_by_Alcohols_and_Sodium_Hydrogen_Carbonate

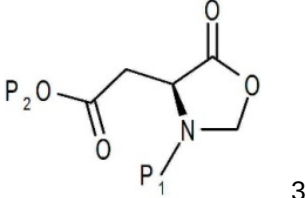
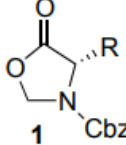
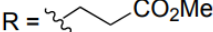
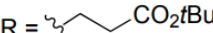
Oficio N° 9780 de 24 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005226

	(Página 6826, esquema 4)
--	--------------------------

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 16 no es nueva.

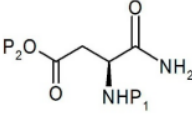
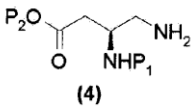
Asimismo, la reivindicación independiente 17 (NC2020/0005226 del 27 de abril de 2020) refiere a: “*Compuesto (...)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D3
Un compuesto caracterizado por:	Un compuesto caracterizado porque:
La siguiente fórmula química 3:	(Página 5320) Tiene la fórmula 1:
 Donde, P1 es carbonilo, acilo, bencilo, entre otros y P2 es bencilo, metilo, etilo, i-propilo o t-butilo.	 Donde, R = CO2Me R = CO2tBu (Página 5320)

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 17 no es nueva.

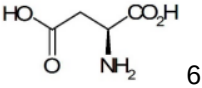
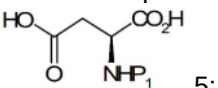
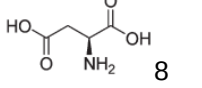
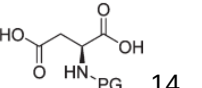
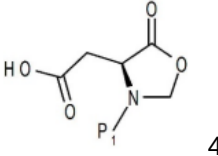
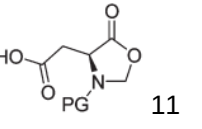
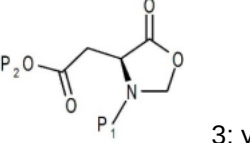
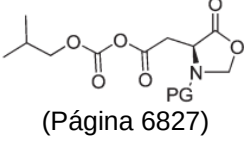
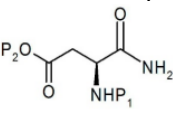
5.2. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2020/0005226 del 27 de abril de 2020) refiere a: “*Método para preparar el compuesto 2 (...)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Método para preparar el compuesto 2	Método para preparar el compuesto 4:	Método para preparar compuestos
 caracterizado porque comprende:	 Caracterizado porque comprende: (Página 10, esquema 8)	----- Caracterizado porque comprende: (Página 6826)

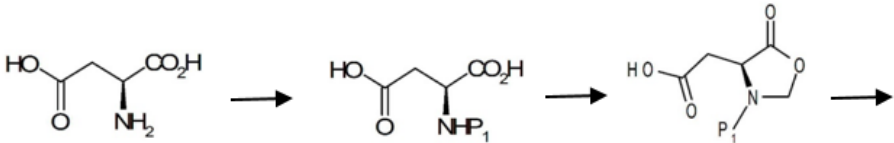
Oficio N° 9780 de 24 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005226

Introducir el protector P1 en la amina del compuesto 6  6 Para obtener el compuesto 5  5;	-----	Añadir el protector PG en la amina del compuesto 8  8 para obtener el compuesto 14  14 (Página 6826)
Ciclar el compuesto 5 por condensación con un catalizador ácido para obtener el compuesto 4  4	-----	Ciclar el compuesto 14 con ácido paratoluensulfónico (PTSA) para obtener el compuesto 11  11 (Página 6826)
Introducir el protector P2 en el ácido carboxílico del compuesto 4, formando un éster como el compuesto 3  3; y	-----	Formar un éster con el ácido carboxílico del compuesto 11 y obtener el compuesto 15  (Página 6827)
Desciclar la oxazolidinona con una fuente de nitrógeno el compuesto 3 para obtener el compuesto 2.  2	-----	-----
Donde, P1 es un grupo carbonilo, entre otros y; P2 es un grupo protector de ácido carboxílico.	Donde, P1 es Boc (butiloxicarbonilo) y P2 es i-propilo. (Pág. 11, párr. 125)	Donde; PG es Boc, Cbz o F-moc; y el ácido carboxílico está protegido. (Páginas 6826 y 6827).

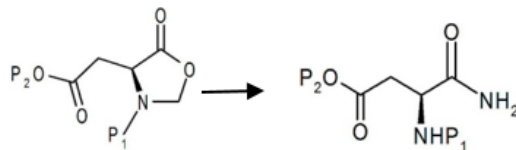
D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un método para preparar compuestos intermedios útiles para la síntesis de un compuesto para tratar la diabetes, específicamente menciona un método para elaborar el compuesto (3S)-3-butoxicarbonilamino-3-carbonilpropanoato de terc-butilo, donde se obtiene con un alto rendimiento (Página 8, párrafo 95; y página 15 y ejemplo 7).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el método divulgado en D1, consiste en que comprende el siguiente esquema de síntesis:



Oficio N° 9780 de 24 de junio de 2022

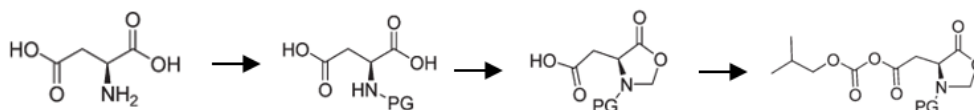
Ref. Expediente N° NC2020/0005226



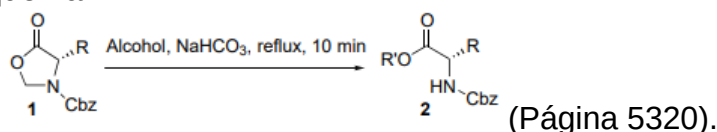
No hay evidencia de que el incluir un método alternativo de síntesis aporte algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que el proporcionar un intermedio para la síntesis de un compuesto para tratar la diabetes con buenos rendimientos, ya había sido previsto en dicho documento (Página 8, párrafo 95).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D1 con el fin de proporcionar otro método alternativo?

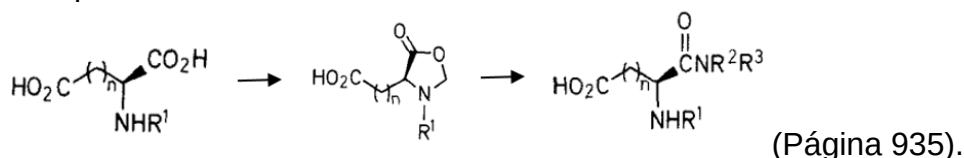
Sin embargo, el incluir un método de síntesis alternativo, ya está divulgado en D2 que se refiere a un método para sintetizar homoserina protegida con (S)-N γ-Lactonas del ácido L-aspartico y menciona el siguiente esquema de síntesis:



Es importante resaltar que es ampliamente conocido en el estado de la técnica las oxazolidinonas y su desciclación para obtener amidas protegidas, como lo muestra D3 en el siguiente esquema:



También, Lee y Col⁴. describen un método para preparar amidas protegidas, a partir de aminoácidos, donde se descicla la oxazolidinona con una fuente de nitrógeno y enseña el siguiente esquema de síntesis:



En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las etapas de síntesis del D2 en el método de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D2 menciona que el protector de amina es Boc (butiloxicarbonilo), Cbz (benciloxicarbonilo) o Fmoc (9-fluorenilmetiloxicarbonilo) y este se introduce en presencia de una base, como NaOH y un solvente; en la etapa de ciclación del compuesto se utiliza paraformaldehído en presencia de ácido paratoluensulfónico (PTSA) y un solvente seleccionado de tolueno, benceno o acetato de etilo y este se puede recrystalizar y; en la

⁴Lee K. Kim J. H., Ko K. Y. and Kim W. J. (1991). Regioselective Amidation of Aspartic and Glutamic Acid. *Synthesis*. Vol. 1991. Páginas 935-936. Recuperado desde: <https://www.semanticscholar.org/paper/Regioselective-Amidation-of-Aspartic-and-Glutamic-Lee-Kim/e704d2abfc7c14832c2bf08c8a8a3faf48d59d37>

Oficio N° 9780 de 24 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005226

etapa de esterificación del grupo ácido carboxílico se utiliza como solvente el tetrahidrofurano (páginas 6826, 6827 y 6828).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 15 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

6. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2012030106	1 a 15	Nivel inventivo
D2	Singh S.	16	Novedad
		1 a 15	Nivel inventivo
D3	Allevi P.	17	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, 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.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 9780 de 24 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005226

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0005226		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/KR2018/011565		28/09/2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
28/09/2017				X					
Solicitante									
LG CHEM LTD.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 17
Palabras clave utilizadas	Structures, synthesis, method, amino acids, 5-oxazolidinones.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07C 269/00, C07C 271/22, C07D 263/18
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AA AA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
Espacenet STN	WO2012030106	8/03/2012	1 a 15	Todo el documento	Y
	Singh ⁽¹⁾	2011	1 a 16	Todo el documento	X Y
	Allevi ⁽²⁾	2001	17	Página 5320	X
	Lee ⁽³⁾	1991	1 a 15	Todo el documento	Y
	Allevi ⁽⁴⁾	2003	-	-	A
	Aurelio ⁽⁵⁾	2002	-	-	A
Patbase	US6348484	19/02/2002	-	-	A
Orbit	EP2664374	20/11/2013	-	-	A
	KR102068754	20/04/2017	-	-	A
Derwent	US9249109	2/02/2016	-	-	A
Googlepatent	US8741927	3/06/2014	-	-	A

⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.

O

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo.

⁽¹⁾ Singh S. P., Michaelides A., Merrill R. and Schwan A. L. (2011). A Microwave-Assisted Synthesis of (S)-N-Protected Homoserine γ-Lactones from L-Aspartic Acid. *The Journal of Organic Chemistry*. Vol. 76, 19, páginas 6825-6831. Recuperado desde: https://figshare.com/articles/dataset/A_Microwave_Assisted_Synthesis_of_i_S_i_i_N_i_Protected_Homoserine_Lactones_from_L_Aspartic_Acid/2621902/1

⁽²⁾ Allevi P., Cighetti G. and Anastasia. (2001). Cleavage of benzyloxycarbonyl-5-oxazolidinones to α-benzyloxycarbonylamino-α-alkyl esters by alcohols and sodium hydrogen carbonate. *Tetrahedron Letters* 42. Páginas 5319-5321. Recuperado desde: https://www.researchgate.net/publication/244229612_Cleavage_of_Benzyloxycarbonyl-5-oxazolidinones_to_α-benzyloxycarbonylamino-α-alkyl_esters_by_alcohols_and_sodium_hydrogen_carbonate

Oficio N° 9780 de 24 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005226

Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	oxazolidinones to a-Benzylloxycarbonylamino-a-alkyl Esters by Alcohols and Sodium Hydrogen Carbonate (3) Lee K. Kim J. H., Ko K. Y. and Kim W. J. (1991). Regioselective Amidation of Aspartic and Glutamic Acid. <i>Synthesis</i> . Vol. 1991. Páginas 935-936. Recuperado desde: https://www.semanticscholar.org/paper/Regioselective-Amidation-of-Aspartic-and-Glutamic-Lee-Kim/e704d2abfc7c14832c2bf08c8a8a3faf48d59d37 (4) Allevi P. and Anastasia M. (2003). Mild regeneration of the carboxylic group of amino acid alkyl esters by aqueous methanolic sodium hydrogen carbonate via 5-oxazolidinones. <i>Tetrahedron Letters</i> . 44. Páginas 7663–7665. Recuperado desde: https://www.researchgate.net/publication/229224052_Mild_Regeneration_of_the_Carboxylic_Group_of_Amino_Acid_Alkyl_Esters_by_Aqueous_Methanolic_Sodium_Hydrogen_Carbonat_e_via_5-Oxazolidinones (5) Aurelio I., Box J. S., Brownlee R. T. C., Hughes A. B. and Sleebs M. M. (2002). An Efficient Synthesis of N-Methyl Amino Acids by Way of Intermediate 5-Oxazolidinones. <i>The Journal of Organic Chemistry</i> . 68. Páginas 2652-2667. Recuperado desde: https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jo026722l
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.	
Fecha del reporte de búsqueda: (7/03/2022)	