

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 13343 de 25 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005806

Señores
SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE CICLOBUTANAMINAS Y AMIDAS ENANTIOMÉRICA Y DIASTEREOMÉRICAMENTE ENRIQUECIDAS”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2018/081257

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 14 de noviembre de 2018.

PRIORIDAD: 16/11/2017, IN (INDIA), 201711041030

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. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 20 de mayo de 2020 bajo el número NC2020/0006166, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar un proceso para la preparación de ciclobutanamidas enantiomérica y diastereoméricamente enriquecidas.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un proceso para la preparación de ciclobutan aminas y amidas enantiomérica y diastereoméricamente enriquecidas haciendo reaccionar (a) ciclopropilcarbonitrilo a un ciclopropilcarbaldehído, (b) hacer reaccionar adicionalmente a una ciclobutanona o (d') hacer reaccionar adicionalmente a una enamida, (c) hacer reaccionar adicionalmente a una ciclobutanamina enantiomérica y diastereoméricamente enriquecida o (d) hacer reaccionar adicionalmente a una enamida y (e) a una ciclobutilamida enantiomérica y diastereoméricamente enriquecida para obtener (f) una ciclobutanamina enantiomérica y diastereoméricamente enriquecida y (g) hacer reaccionar adicionalmente a una ciclobutanamida enantiomérica y diastereoméricamente enriquecida.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 20 de mayo de 2020

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones

Oficio N° 13343 de 25 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005806

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. (...)"

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 1, 4, 6, 7, 11, 13 y 15, emplean las expresiones *"preferentemente"*, *"tales como"*, que precediendo una característica no son limitativas, porque hacen opcional la característica y no limitan el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente, o reemplazar por expresiones como seleccionado de.

Las reivindicaciones 1, 10, 13 y 15 emplean el término *"adecuado"* para referirse a los grupos salientes o ácidos de Lewis, pero el término no es conciso ya que incluye una cantidad indeterminada de posibles compuestos que no están comprendidos dentro del objeto de la solicitud, y que, dada la complejidad, no se permite determinar de forma precisa el alcance de lo que se quiere proteger.

Las reivindicaciones 2 y 3 reclaman que los sustituyentes A y E se seleccionan de arilo y heteroarilo, que no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, entre otros. No obstante, dichos sustituyentes halógeno y ciano no hacen parte de los sustituyentes que pueden estar presentes en los anillos arilo y heteroarilo de acuerdo con la reivindicación 1, de tal forma que las reivindicaciones dependientes presentan un mayor alcance que la reivindicación independiente. Se sugiere hacer la corrección necesaria.

En las reivindicaciones independientes 10, 11 y 15 se sugiere volver a definir el radical A.

La reivindicación 6 señala *"El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde (...)"*. No obstante, las reivindicaciones 1 a 5 reclaman un proceso. Se sugiere modificar el preámbulo de la reivindicación.

El capítulo reivindicatorio no es conciso puesto que presenta 2 reivindicaciones independientes de proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (III) (10 y 11), que solo se diferencian por especificar el ácido de Lewis. Se sugiere dejar una reivindicación independiente de proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (III) incluyendo en ella todas las características técnicas esenciales de la invención junto con las modalidades preferidas en reivindicaciones dependientes.

La reivindicación 13 es dependiente de las reivindicaciones 10 a 12; sin embargo, esta presenta un mayor alcance que las reivindicaciones de las cuales depende, ya que no especifica alguna condición para la preparación de un compuesto de fórmula (III), sino que reclama reacciones posteriores del compuesto de fórmula (III). Por lo tanto, no hay coherencia en el capítulo reivindicatorio ya que no es una reivindicación dependiente. Se sugiere realizar la corrección necesaria, teniendo en cuenta también la reivindicación 14 que es dependiente de la reivindicación 13.

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



Oficio N° 13343 de 25 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005806

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 16 de noviembre 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	Truong, et al. <i>Tetrahedron: Asymmetry</i>	“First synthesis of (1S,2S)- and (1R,2R)-1-amino-2-isopropylcyclobutanecarboxylic acids by asymmetric Strecker reaction from 2-substituted cyclobutanones”	18 de abril de 2003
D2	Oshita, et al. <i>Organic Letters</i>	“GaCl ₃ -Catalyzed Skeletal Rearrangement of α,α,α-Trisubstituted Aldehydes”	22 de diciembre de 2004

D1¹ divulga una reacción eficiente y fácil en un solo recipiente a partir de ciclobutanonas racémicas 2-sustituidas fácilmente disponibles, que por medio de la síntesis asimétrica de Strecker y en presencia de una amina auxiliar quiral, producen dos aminonitrilos principales con excelente diastereoselectividad (Resumen).

D2² enseña que GaCl₃ es un catalizador superior para el reordenamiento esquelético de aldehídos α,α,α-trisustituídos en cetonas. La transposición puede proceder sin problemas en presencia de una cantidad catalítica de GaCl₃, e incluso se pueden usar sustratos que no tienen heteroátomos α para el grupo carbonilo o sin tensiones estéricas (Resumen).

6. 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.

6.1. Nivel Inventivo

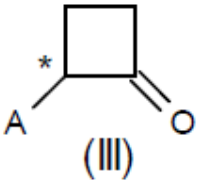
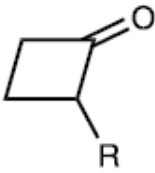
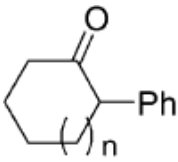
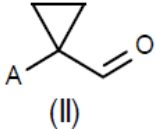
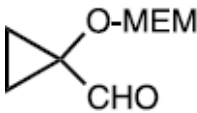
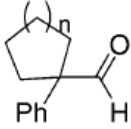
Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 10 (NC2020/0006166 del 20 de mayo de 2020) refiere a: “Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (III) (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

¹Molika Truong, Frédéric Lecornué, Antoine Fadel, First synthesis of (1S,2S)- and (1R,2R)-1-amino-2-isopropylcyclobutanecarboxylic acids by asymmetric Strecker reaction from 2-substituted cyclobutanones, *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol 14, Issue 8, 2003, Pag. 1063-1072. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0957416603000739>

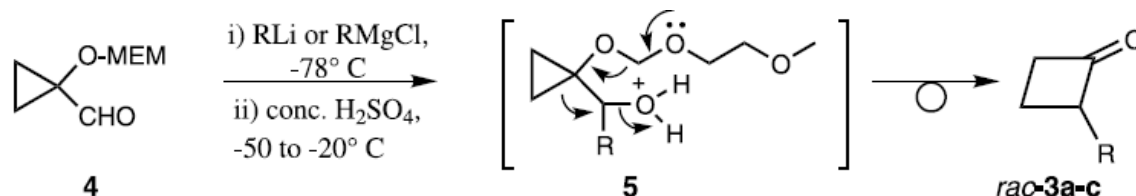
²Masayuki Oshita, Takao Okazaki, Kouichi Ohe, Naoto Chatani, GaCl₃-Catalyzed Skeletal Rearrangement of α,α,α-Trisubstituted Aldehydes, *Organic Letters*, Volume 7, Issue 2, 2005, Pág. 331–334. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ol047640h>

Oficio N° 13343 de 25 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005806

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (III)  A= arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ entre otros que comprende:	Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula  R= fenilo, isopropil que comprende: (Pág. 1064 Esquema 2)	Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula  fenilo que comprende: (Pág. 332 Esquema 3)
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)  A= arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ entre otros Con un ácido de Lewis adecuado	hacer reaccionar un compuesto de fórmula  - Con compuestos de organolitio u organomagnesio: fenil-Li o fenil-MgCl (Pág. 1064 Esquema 2)	hacer reaccionar un compuesto de fórmula  fenilo Con el ácido de Lewis GaCl₃ (Pág. 332 Esquema 3)

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 10 porque divulga la síntesis de un α-aminonitrilo, donde las ciclobutanonas 2-sustituidas racémicas **3a-c**, son preparados a partir del ciclopropil aldehído **4**, por un agrandamiento del anillo modificado. Por lo tanto, el aldehído **4** se somete, en una reacción de “un recipiente”, a la adición de un alquil-litio o reactivo de Grignard, seguido de hidrólisis ácida, para dar un agrandamiento del anillo del intermediario **5**, para obtener la cetona deseada **3b-c** con buenos rendimientos de 50 y 82% (Pág. 1064), mediante el siguiente esquema de síntesis:



a : R= H, b : R= Ph (50%), c : R= *i*-Pr (82%),
Esquema 2 de D1 (Pág. 1064)

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 10 y el proceso divulgado en D1 consiste en que el aldehído de partida ya comprende el sustituyente A, el cual reacciona con un ácido de Lewis.

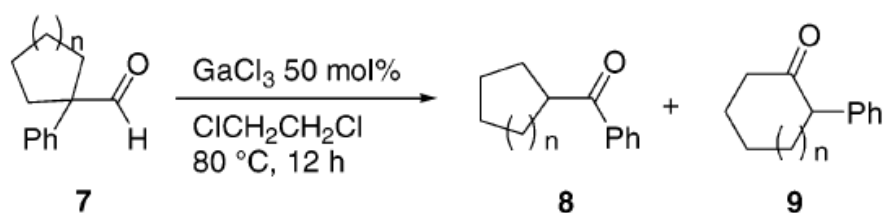
No hay efecto asociado a incluir que el aldehído de partida ya comprende el sustituyente A, el cual reacciona con un ácido de Lewis.

Oficio N° 13343 de 25 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005806

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

Sin embargo, el incluir que el aldehído de partida ya comprende el sustituyente A, el cual reacciona con un ácido de Lewis para obtener el proceso, ya está divulgado en D2 que se refiere a un proceso de reordenamiento de aldehídos α,α,α -trisustituídos a cetonas, en presencia de una cantidad catalítica de GaCl_3 . La reacción de **7a** da como resultado una expansión selectiva del anillo para dar el compuesto **9a** como un solo producto. Por otro lado, la reacción de **7b** da como resultado la migración selectiva de un grupo fenilo, para dar el compuesto **8b** con alto rendimiento y el producto de expansión del anillo **9b** se obtiene con un rendimiento del 9%, aunque este último producto se deriva de un catión más estable. Esto indica que la naturaleza de la reacción también se ve afectada por el tamaño del anillo. Sorprendentemente, cuando se emplea una reacción que usa una cantidad estequiométrica de GaCl_3 a temperaturas de reacción más bajas, se encuentra que la cantidad de GaCl_3 tiene un efecto significativo en la eficiencia del reordenamiento (Pág. 332-333).



Esquema 3 de D2 (Pág. 332)

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir que el aldehído de partida ya comprende el sustituyente A, el cual reacciona con un ácido de Lewis de D2 en el proceso de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 10. Por lo cual se considera obvia.

Asimismo, se señala que el proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (III) reclamado en la reivindicación independiente 11 y su reivindicación dependiente 12 no tienen nivel inventivo, porque la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un ácido de Lewis seleccionado de AlCl_3 y GaCl_3 ; está sugerida en el estado de la técnica (D1, Pág. 1064 Esquema 2; D2, Pág. 332 Esquema 3) y porque no hay evidencia del efecto técnico logrado por el proceso reivindicado.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Truong, et al. <i>Tetrahedron: Asymmetry</i>	10 a 12	Nivel Inventivo
D2	Oshita, et al. <i>Organic Letters</i>	10 a 12	Nivel inventivo

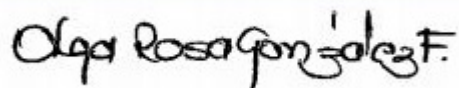
Oficio N° **13343** de **25 de agosto de 2022**

Ref. Expediente N° NC2020/0005806

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.



OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)



Oficio N° 13343 de 25 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005806

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0005806		1°	x	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2018/081257		14 de noviembre de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
16/11/2017				x					
Solicitante									
SYNGENTA PARTICIPATIONS AG									
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 15
Palabras clave utilizadas	búsqueda por estructura
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07C 209/26, C07C 211/40, C07C 45/44, C07C 45/35, C07C 45/54, C07C 49/467, C07D 213/803
	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/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	-	-	-		-
ISR	Ogura	1983	-		A
	WO2015178846	26/11/2015	-		A
	WO2015003951	15/01/2015	-		A
ISR USPTO	Truong (2003)	2013	10 a 12	Pág. 1064 Esquema 2	Y
	Yamashita	2014	-		A
	US20160157485	09/06/2016	-		A
USPTO	Oshita	2005	10 a 12	Pág. 332 Esquema 3	Y
Patbase	EP1388535	11/02/2004	-		A
	EP1591442	02/11/2005	-		A
Derwent	WO2015022265	19/02/2015	-		A
Orbit	EP2644595	02/10/2013	-		A
STNext	WO2009043784	09/04/2009	-		A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del		Molika Truong, Frédéric Lecornué, Antoine Fadel, First synthesis of (1S,2S)- and (1R,2R)-1-amino-2-isopropylcyclobutanecarboxylic acids by asymmetric Strecker reaction from 2-substituted cyclobutanones, Tetrahedron: Asymmetry, Volume 14, Issue 8, 2003, Pag. 1063-1072.			

Oficio N° 13343 de 25 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005806

artículo. Nombre de revista. Volumen(Número), pp-pp.	la	Makoto Yamashita, Yujiro Ono, Hiroyuki Tawada, A convenient ring formation of 3-aryl-2,2-dialkyl-2,3-dihydrobenzofurans from phenols and 2-aryl-2,2-dialkylacetaldehydes, Tetrahedron, Volume 60, Issue 12, 2004, Pag. 2843-2849.
O		Katsuyuki Ogura, Mitsuo Yamashita, Junko Onozuka, Gen-ichi Tushiihashi, A new synthesis of cyclopentanones by the ring expansion of 1-acyl-1-[p-tolyl(or methyl)thio]cyclobutanes, Tetrahedron Letters, Volume 24, Issue 1, 1983, Pag. 79-82.
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Masayuki Oshita, Takao Okazaki, Kouichi Ohe, Naoto Chatani, GaCl3-Catalyzed Skeletal Rearrangement of α,α,α -Trisubstituted Aldehydes, Organic Letters, Volume 7, Issue 2, 2005, Pág. 331–334.
(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: (25/08/2022)		