

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 17454 de 26 de octubre 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 (REPÚBLICA DE COREA), 10-2017-0126119.
28/09/2018, KR (REPÚBLICA 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:

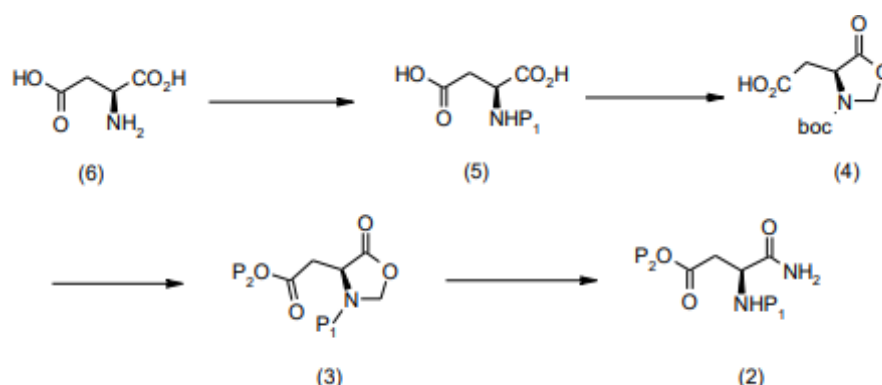
1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el bajo el número , 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 consiste en la necesidad de proporcionar una ruta sintética para la obtención del compuesto (2) que no requiera el uso de materias primas tóxicas, que sea más económico y que tenga un alto rendimiento.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un método como el del siguiente esquema



3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 23 de septiembre de 2022.

Oficio N° 17454 de 26 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005226

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
D2	Singh S. P., Michaelides A., Merrill R. and Schwan A. L. <i>The Journal of Organic Chemistry</i> . (2011) Vol. 76, 19, páginas 6825-6831.	A Microwave-Assisted Synthesis of (S)-N-Protected Homoserine γ -Lactones from L-Aspartic Acid	2011
D4	Lee, Kee-In, Jae Hak Kim, Kwang Youn Ko and Wan-Joo Kim. <i>Synthesis</i> 1991 (1991): 935-936.	Regioselective Amidation of Aspartic and Glutamic Acid	1991

D2¹ 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).

D4² divulga la síntesis de la amida del ácido aspártico N-protegida y la amida del ácido glutámico N protegida a partir de los ácidos correspondientes mediante amidación regioselectiva de derivados intermedios de 5-oxazolidinona con amoníaco acuoso o amina (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. 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 23 de septiembre de 2022) refiere a:

“Método para la preparación de un compuesto de fórmula química 2 que comprende (...)”.

A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

¹ Singh, Suneel & Michaelides, Alex & Merrill, A & Schwan, Adrian. (2011). A Microwave-Assisted Synthesis of (S)-N-Protected Homoserine gamma-Lactones from L-Aspartic Acid. *The Journal of organic chemistry*. 76. 6825-31. 10.1021/jo2008093.

² Lee, Kee-In, Jae Hak Kim, Kwang Youn Ko and Wan-Joo Kim. “Regioselective Amidation of Aspartic and Glutamic Acid.” *Synthesis* 1991 (1991): 935-936. DOI:10.1055/S-1991-26610Corpus ID: 196977131



Oficio N° 17454 de 26 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005226

Sol	
D2	
D4	

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un proceso a partir de ácido L-aspartico (8) que implica la protección del grupo amino del ácido L-aspartico condiciones básicas, seguido de la condensación catalizada por ácido con paraformaldehído para producir (S)-3-(N-protegido)-5-oxo-ácido 4-oxazolidineacético (11). PG puede ser un grupo protecto Boc, Cbz, F-moc, entre otros (esquema 4). Posteriormente se plantea un tratamiento de (11) con N-metilmorfolina y cloroformiato de metilo en THF seco a 15°C para la *formación in situ* de un anhídrido mixto (15), siendo PG un grupo bencilo (Cbz) (esquema 5).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el método divulgado en D2, consiste en la etapa de reaccionar con amoníaco el compuesto de la fórmula química 3 para obtener un compuesto de amida de fórmula química 2.

El efecto que se logra debido a la reacción con amoníaco es la apertura del ciclo de oxazolidinona.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D2 para abrir el ciclo de oxazolidinona?

Sin embargo, la reacción con amoníaco de derivados de oxazolidinona para la apertura del ciclo ya está divulgada en D4 que se refiere a la síntesis de la amida del ácido aspártico N-protegida y la amida del ácido glutámico N protegida a partir de los ácidos correspondientes mediante amidación regioselectiva de derivados intermedios de 5-oxazolidinona con amoníaco acuoso o amina. Particularmente se divulga la reacción de los ácidos aspártico y glutámico N-protegidos disponibles comercialmente (1) con paraformaldehído y una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico para obtener 5-oxazolidinonas (2) con altos rendimientos (935), luego las 5-oxazolidinonas (2) se reaccionan con amoníaco permitiendo la apertura del ciclo y la obtención de las amidas (3).

Oficio N° 17454 de 26 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005226

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el tratamiento con amoniaco para la apertura del ciclo como se plantea en D4 en el método del documento 2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 12 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso 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
D2	Singh S. P., Michaelides A., Merrill R. and Schwan A. L. <i>The Journal of Organic Chemistry</i> . (2011) Vol. 76, 19, paginas 6825-6831.	1-12	Nivel inventivo
D4	Lee, Kee-In, Jae Hak Kim, Kwang Youn Ko and Wan-Joo Kim. <i>Synthesis</i> 1991 (1991): 935-936.	1-12	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante indica que el documento 1 no afecta el nivel inventivo de la materia reclamada argumentando que: *“El documento D1 divulga un método para la preparación de un compuesto de Fórmula 2. El método de preparación de un compuesto de Fórmula 2 según la presente invención, se diferencia del método del documento D1 porque en ese documento no se describe la reacción de ciclación ni la protección del grupo carboxílico con P2 después de la etapa de ciclación.*

Como se menciona en la descripción de la presente solicitud de patente, el método descrito en el documento D1 no es adecuado para la producción a escala comercial y presenta un elevado coste y bajo rendimiento.”

Esta Oficina aclara que el documento 1 ha sido retirado del análisis de nivel inventivo.

Frente al documento D2 el solicitante explica que *“describe un método para preparar homoserina N-protegida a partir de ácido aspártico. Este documento no se dirige a la obtención de un compuesto de Fórmula 2. Por lo tanto, a menos que se realice un análisis ex post facto, el cual no está permitido, la persona versada en la materia que buscase un nuevo procedimiento de preparación de compuestos de Fórmula 2, no hubiera considerado el documento D2 y en ningún caso lo hubiera combinado con el documento D1, que se refiere a compuestos de partida y productos finales diferentes.”*

Frente a esta argumentación esta Oficina aclara al solicitante que se considera el documento 2 como el documento del estado de la técnica más cercano porque divulga específicamente la síntesis del ácido 2-(5-oxo-1,3-oxazolidin-4-il) acético protegido en el grupo amino por un radical Boc (butiloxicarbonilo), Cbz (benciloxicarbonilo) o Fmoc (9-fluorenilmetiloxicarbonilo) y protegido en el grupo carboxilo por un radical bencilo, igual que en esta solicitud, el compuesto [3] de esta solicitud es igual al compuesto 15 de D2, las etapas y condiciones tambien son iguales. En ese sentido, lejos de tratarse de un análisis retrospectivo, el análisis ahora planteado se dirige específicamente a la ruta



Oficio N° 17454 de 26 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005226

sintética, que tal como se muestra en los esquemas es igual hasta la obtención del intermediario [3] de esta solicitud, es indudable que el documento 2 es el punto de partida del técnico medio en busca de una nueva ruta sintética para derivados de ácido aspártico, se le recuerda al solicitante que el campo técnico de esta invención se centra en la síntesis química.

Ahora bien, respecto a las eventuales mejoras que se plantean tales como un proceso más económico, menos tóxico e incluso con mayores rendimientos, esta Oficina observa que estos aspectos son planteados de manera teórica, dado que la síntesis planteada requiere igualmente el uso de reactivo altamente contaminantes como el amoníaco, requiere mas etapas, por lo que sus costos podrían igualmente ser elevados y no se observa un mayor rendimiento, más allá de la mención hecha en la descripción, sin embargo, el ejemplo planteado no da cuenta de un rendimiento total de la síntesis. Como sea el caso esta Oficina considera que el método reclamado se deriva de manera evidente del estado del arte, no provoca un efecto técnico inesperado o sorprendente que pueda ser considerado un salto cualitativo en la técnica y por lo tanto no tiene nivel inventivo.

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° 17454 de 26 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005226

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0005226		1°		2°	X	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 12					
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			Y		
	Allevi ⁽²⁾	2001	17	Página 5320			Y		
	Lee ⁽³⁾	1991	1 a 15	Todo el documento			Y		
	Allevi ⁽⁴⁾	2003	-	-			A		
	Aurelio ⁽⁵⁾	2002	-	-			A		
Patbase	US6348484 WO2012030106 US20130165659	19/02/2002 08/03/2012 27/06/2013	-	-			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. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		⁽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. <i>The Journal of Organic Chemistry</i> . 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. <i>Tetrahedron Letters</i> 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° 17454 de 26 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005226

	⁽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 Aurelio, Luigi & Brownlee, Robert & Hughes, Andrew & Sleebs, Brad. (2000). The Facile Production of N-Methyl Amino Acids via Oxazolidinones. <i>Australian Journal of Chemistry</i>. 53. 425-433. 10.1071/ch99082. J. Org. Chem. 2005, 70, 17, 6918–6920 Publication Date: July 26, 2005 https://doi.org/10.1021/jo050916u Cox RJ, Hadfield AT, Mayo-Martin MB. Difluoromethylene analogues of aspartyl phosphate: the first synthetic inhibitors of aspartate semi-aldehyde dehydrogenase. <i>Chem Commun (Camb)</i>. 2001 Sep 21;(18):1710-1. doi: 10.1039/b103988c. PMID: 12240277. Guillaume Burtin, Pierre-Jean Corringier, Peter B. Hitchcock, Douglas W. Young, Stereoselective synthesis of β^2-substituted aspartic acids via tetrahydro-1,3-oxazin-6-ones, <i>Tetrahedron Letters</i>, Volume 40, Issue 22, 1999, Pages 4275-4278, ISSN 0040-4039, https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)00705-4. Noguchi Noriyoshi 1 , Kuroda Tsuyoshi 1 , Hatanaka Minoru 1 , Ishimaru Toshiyasu 1 <i>Bulletin of the Chemical Society of Japan</i> "Synthesis of N2-Protected L-2,3-Diaminopropanoic Acids" 1982, Vol.55, No.2 633-634 https://doi.org/10.1246/bcsj.55.633
(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: (14-10-2022)	

