

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 19545 de 30 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007237

Señores
HEIDELBERG PHARMA RESEARCH GMBH

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “SÍNTESIS DEL (S)-6-HIDROXITRIPTÓFANO Y DERIVADOS DEL MISMO”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2019/084544.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 11 de diciembre de 2019.

PRIORIDAD: 11 de diciembre de 2018, EP (EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO)), 18211747.3.

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 01 de junio de 2021 bajo el número NC2021/0007239, 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 de síntesis eficaz y satisfactoria para el (S)-6-hidroxitriptófano para emplearse como bloques de construcción en la síntesis de derivados de amanitina o conjugados amatoxina-fármaco.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un procedimiento para la síntesis del (S)-6-acetiloxi-N-terc-butoxicarbonil-triptófano (HDP 30.2550) o del (S)-6-hidroxitriptófano, comprendiendo dicho procedimiento al menos una etapa de hidrogenación enantioselectiva de un compuesto precursor olefínico mediante el uso de al menos un catalizador quiral.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 01 de junio de 2021.

4. Reivindicaciones relativas a un uso

De conformidad con lo señalado en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina solo son patentables las invenciones de producto o de procedimiento.

En consecuencia las reivindicaciones 11 a 15 no se consideran patentables, teniendo en cuenta que reclaman un uso.

5. De la solicitud de patente

Oficio N° 19545 de 30 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007237

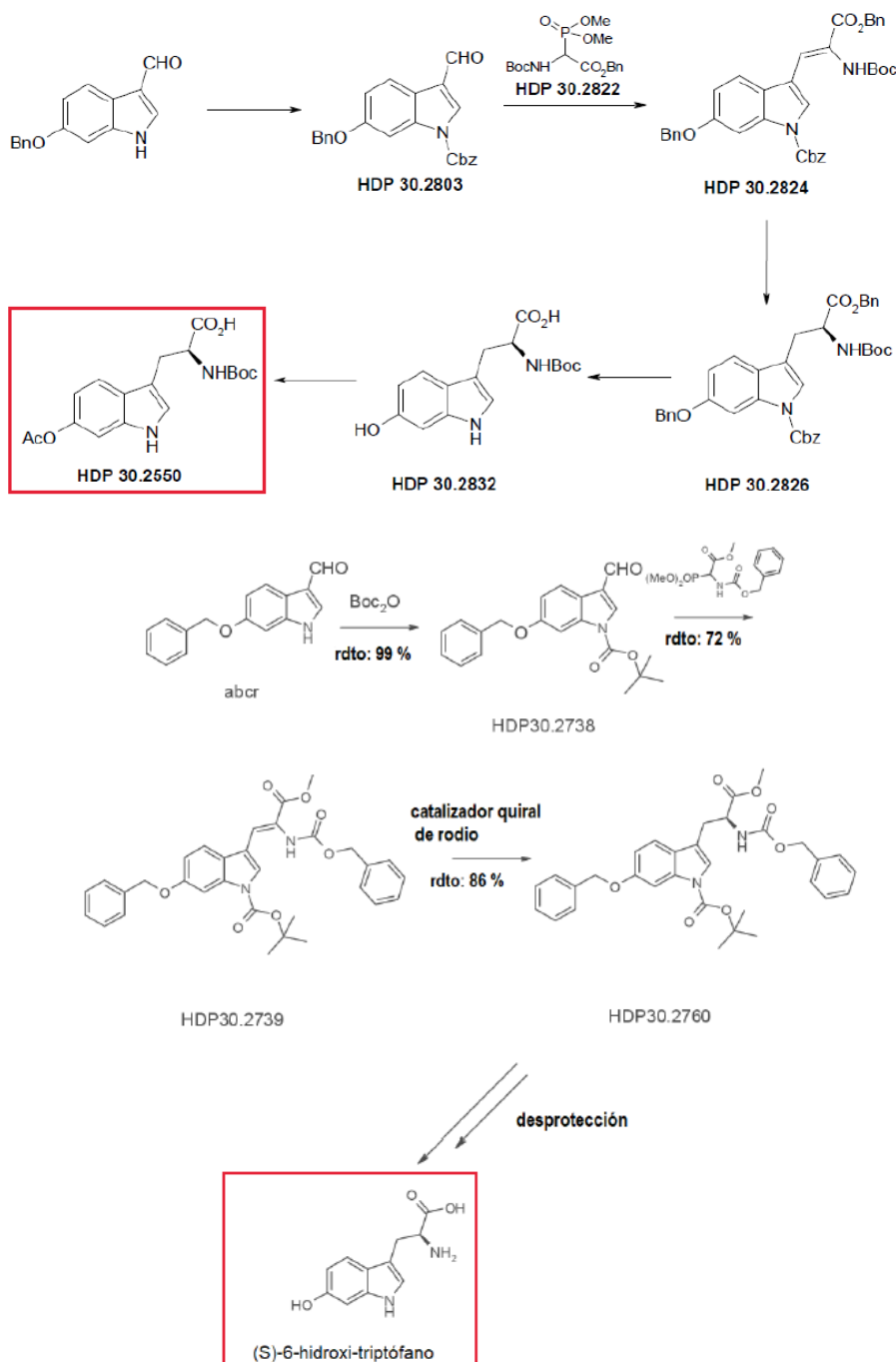
5.1. Reivindicaciones

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. (...)"

Esta Oficina informa que,

La reivindicación 1 presenta un problema de falta de claridad al reclamar un proceso que involucra la síntesis de dos compuestos diferentes, a saber: (S)-6-acetiloxi-Nterc-butoxicarbonil-triptófano (HDP 30.2550) y (S)-6-hidroxitriptófano. Se aclara que dicha síntesis no es clara porque no se establece una relación directa ni se especifica que la síntesis de uno de estos compuestos se logre a partir del otro, ni se indica que se utilicen como intermediarios mutuos. De acuerdo con los ejemplos proporcionados en la descripción se evidencia dos rutas de síntesis (pág. 22 – ejemplo 2 - pág. 29, ejemplo 3):



Oficio N° 19545 de 30 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007237

De acuerdo con las anteriores rutas de síntesis, no se observa una relación técnica entre los compuestos ni una interconexión que respalde su inclusión en un único concepto común. Asimismo, la reivindicación no especifica claramente la relación entre los compuestos, ni proporciona detalles sobre el proceso o condiciones de síntesis. Se sugiere presentar descripción de manera más precisa, detallada y específica del proceso de síntesis que se desea proteger.

La reivindicación 1 no es concisa porque los términos: “*un compuesto precursor olefínico*” y “*un catalizador quiral*” 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.

Las reivindicaciones 1, 5, 6 y 7 indican un “uso”, el cual podría interpretarse como el uso de los compuestos reivindicados. No obstante, se aclara que los “usos” no constituyen características técnicas que defina a la invención y, en general, no son sujetos de patentabilidad. Se sugiere eliminarlo o realizar las modificaciones correspondientes.

Las reivindicaciones 1, 8 y 9, emplean, el término: “*al menos*”, que es impreciso, por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso.

La reivindicación 2 utiliza la expresión: “*preferentemente*”, que precediendo una característica no es limitativo, porque hace opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.

Las reivindicaciones 3, 4 y 5 no son claras porque menciona una lista de compuestos mediante una numeración y nomenclatura que, si bien es conocida en el campo técnico, requiere una descripción completa y transparente para identificar con precisión a qué tipo de compuestos se hace referencia. Se recuerda que las reivindicaciones deben ser claras por sí solas, es decir, no debería ser necesario consultar la descripción para comprender la naturaleza de dichos compuestos y, si corresponde, su estructura química específica. Sírvasse a hacer las respectivas correcciones.

Las reivindicaciones 5 y 6 reclaman la síntesis del precursor olefínico como parte de la invención, lo cual no se puede aceptar como característica técnica esencial, ya que la invención se centra en la síntesis de dos compuestos específicos. Ahora bien, la inclusión de la síntesis de un tercer compuesto podría implicar falta de un concepto común de invención. Por tanto, se sugiere eliminar estas reivindicaciones y, en su lugar, enfocarse en reclamar todas las condiciones técnicas necesarias para llevar a cabo el proceso de síntesis que se busca proteger.

La reivindicación 10 reclama numerosos derivados que no están relacionados por un único concepto común, lo que genera una falta de claridad y dificulta la interpretación de la invención, ya que parece reclamar múltiples invenciones sin un objeto particular en común. Se sugiere hacer las respectivas correcciones y dar mayor claridad definiendo detalladamente todas las condiciones técnicas de la invención que delimiten con precisión el alcance real de la misma.

El capítulo reivindicatorio carece de claridad, concisión y precisión. Además, reclama diversos conceptos que no comparten un objeto común dentro de la invención, lo que dificulta la determinación precisa del alcance de protección deseado. Se recomienda una modificación del capítulo reivindicatorio para lograr una redacción más clara, concisa y

Oficio N° 19545 de 30 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007237

precisa, que refleje con exactitud el objeto de la invención y facilite su comprensión y protección.

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

5.2. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, particularmente el literal (c).

c) incluye una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada, exponiendo diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior.

En este sentido el memorial descriptivo no presenta pruebas técnicas, ni ejemplos, ni resultados concluyentes que permitan evidenciar que efectivamente la ruta de síntesis de (S)-6-acetiloxi-N-terc-butoxicarbonil-triptófano (HDP 30.2550) o (S)-6-hidroxitriptófano presente eventuales ventajas respecto a la ruta de síntesis conocida en el estado de la técnica.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 11 de diciembre de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación	Fecha de prioridad
D1	NC2020/0001259	“MÉTODO PARA SINTETIZAR AMANITINAS A PARTIR DE UN DERIVADO SUSTITUIDO CON HIDROXI DE 2-CARBOXI-3A-HIDROXI-1,2,3,3A,8,8A-HEXAHIDROPIRROLO[2,3-B]INDOL”	18 de febrero de 2020	07 de agosto de 2017

D1¹ divulga nuevos métodos para sintetizar derivados de amanitina que tienen un grupo hidroxilo unido al resto de triptófano central. La invención se refiere además a nuevos derivados de amanitina que tienen un grupo hidroxilo unido a la posición 4', 5' o 7' del resto de triptófano central, a nuevos conjugados de tales derivados de amanitina, y a composiciones farmacéuticas que comprenden tales conjugados (resumen).

De conformidad con lo establecido en el inciso tercero del artículo 16 de la Decisión 486, para la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la Oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando.

Siendo así, la solicitud NC2020/0001259, en adelante D1, hace parte del estado de la técnica para determinar la novedad, toda vez que divulga un proceso de síntesis con las

¹ <https://sipi.sic.gov.co/sipi/Extra/IP/Mutual/Browse.aspx?sid=638340063084520613>



Oficio N° 19545 de 30 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007237

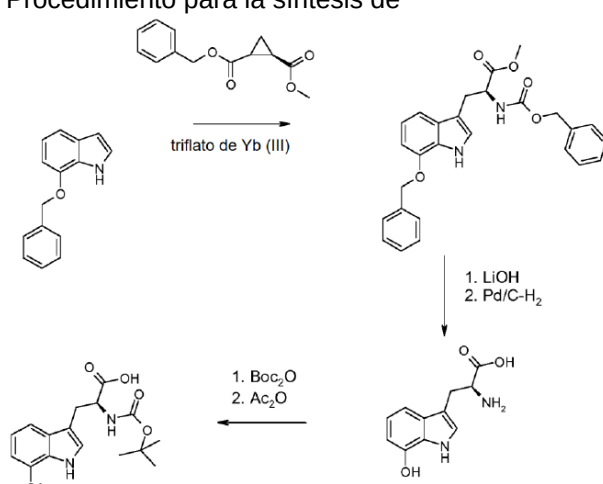
mismas características que se definen en las reivindicaciones 1 a 10 y su fecha de prioridad, 07 de agosto de 2017, es anterior a la fecha de prioridad de la solicitud bajo análisis, 11 de diciembre de 2018. Adicionalmente, dicha anterioridad fue publicada en la Gaceta No. 886 del 18 de febrero de 2020.

7. 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.

7.1. 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 1 (NC2021/0007239 de 01 de junio de 2021) refiere a: “Procedimiento para la síntesis del (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Procedimiento para la síntesis de	Procedimiento para la síntesis de
S)-6-acetiloxi-N-terc-butoxicarbonil-triptófano (HDP 30.2550) o	
(S)-6-hidroxitriptófano	
Comprende al menos una etapa de hidrogenación enantioselectiva de un compuesto precursor olefínico y al menos un catalizador quiral.	
	Pág. 78.

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

D1 enseña un método para la síntesis de un precursor lineal que comprende ocho residuos de aminoácidos de un derivado de amanitina que comprende un resto triptófano hidroxilado, que comprende la etapa de usar un derivado sustituido con hidroxilo de 2-carboxi-5 3a-hidroxi-1,2,3,3a,8,8a-hexahidropirrólo[2,3-b]indol en la síntesis peptídica de dicho precursor (pág. 7, líneas 1 a 7).

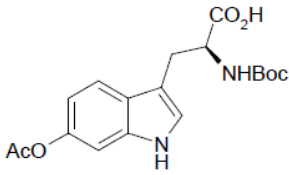
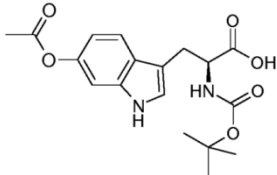
Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 2 a 9 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

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 10 (NC2021/0007239 de 01 de junio de 2021) refiere a: “El (S)-6-acetiloxi-N-terc-butoxicarbonil-N-triptófano (HDP 30.2550), (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:



Oficio N° 19545 de 30 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007237

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
El (S)-6-acetiloxi-N-terc-butoxicarbonil-N-triptófano (HDP 30.2550)  HDP 30.2550	N-(terc-butoxicarbonil)-L-6-acetoxitriptófano (HDP 30,2550)  HDP 30,2550 Pág. 51, línea 15

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 10 no es nueva.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	NC2020/0001259	1 a 10	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.

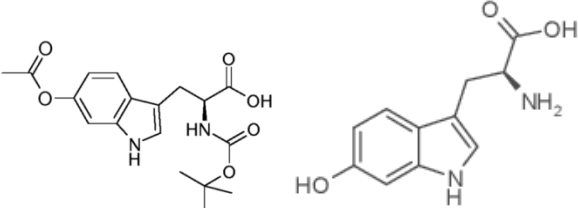


Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 19545 de 30 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007237

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0007237		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional:							
PCT/EP2019/084544		11 de diciembre de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
11/12/2018				X					
Solicitante									
HEIDELBERG PHARMA RESEARCH GMBH									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	11 a 15	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 10					
Palabras clave utilizadas				(S)-6-HYDROXYTRYPTOPHAN, (S)-6-ACETYLOXY-N-TERT-BUTOXYCARBONYL-TRYPTOPHAN, HDP 30.2550, INTERMEDIATES FOR SYNTHESIS OF AMANITIN, ENANTIOMER-SELECTIVE HYDROGENATION, OLEFIN PRECURSOR BÚSQUEDA POR ESTRUCTURA					
									
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:		C07D 209/20			
				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	NC2018/0009533	28/09/2018	-	-			A		
SIPI ISA	NC2020/0001259 WO2019030173	07/08/2017	1 a 10	Pág. 7, 51 y 78			X,P		
ISR	WO2018237153	27/12/2018	-	-			A,P		
	WO2011073173	23/06/2011	-	-			A		
	EP2138507	30/12/2009	-	-			A		
	Aristeidis, C. <i>Et al.</i>	14/07/2014	-	-			A		
	Li, Y. <i>Et al</i>	08/01/2008	-	-			A		
ORBIT	WO2016134145	25/08/2016	-	-			A		
	WO2010006682	21/01/2010	-	-			A		
PATBASE	US5541289	30/07/1996	-	-			A		
	WO2012041504	05/04/2012	-	-			A		
STNext	WO2012119787	13/09/2012	-	-			A		



Oficio N° 19545 de 30 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007237

(¹) Cita completa literatura no patente (LNP)	Aristeidis Chiotellis, Adrienne Muller, Linjing Mu, Claudia Keller, Roger Schibli, Stefanie D. Krämer y Simon M. Ametamey. (2014). Synthesis and Biological Evaluation of 18 F-Labeled Fluoroethoxy Tryptophan Analogues as Potential PET Tumor Imaging Agents. Molecular Pharmaceutics. Vol. 11, No. 11, 14/07/2014. Pág. 3839-3851. Recuperado de: https://pubs.acs.org/doi/10.1021/mp500312t .
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.	Li Yuexian, Hayman Erik, Plesescu Mihaela, Prakash Shimoga R. (2008). Synthesis of potent BCRP inhibitor-Ko143. Tetrahedron Letters, ELSEVIER, Vol. 49, No. 9, 08/01/2008. Pág. 1480-1483. Consulta realizada 25/17/2023. Recuperado de: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0040403908000336
O	
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	
(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: (27/10/2023)	

