

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 35.779  
FECHA : MAYO 6 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-001370- -00006-0000

Fecha: 2008-05-16 16:38:56 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 602

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 773183   | 06/05/2008 | 40,376,500.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT.   | RENTISTICO              | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------|-------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1       | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 501,000.00     |
| TOTAL : |                         |                                     | \$ 501,000.00  |

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

Colo 01579-841-002-1  
025-2

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_



US005914263A

**United States Patent** [19]

Buizer et al.

[11] **Patent Number:** 5,914,263[45] **Date of Patent:** Jun. 22, 1999

[54] **ENZYMATIC PROCESS FOR THE STEREOSELECTIVE PREPARATION OF A HETERO-BICYCLIC ALCOHOL ENANTIOMER**

[75] **Inventors:** Nicolaas Bulzer; Chris G. Kruse; Melle Van Der Laan, all of Weesp, Netherlands; Georges Langrand, Nice, France; Gustaaf J.M. Van Scharrenburg; Maria C. Snoek, both of Weesp, Netherlands

[73] **Assignee:** Duphar International Research B.V., Weesp, Netherlands

[21] **Appl. No.:** 08/899,155

[22] **Filed:** Jul. 23, 1997

**Related U.S. Application Data**

[62] Division of application No. 08/167,084, Dec. 16, 1993.

**[30] Foreign Application Priority Data**

Dec. 21, 1992 [EP] European Pat. Off. .... 92204043

[51] **Int. Cl.<sup>6</sup>** ..... C12P 41/00

[52] **U.S. Cl.** ..... 435/280; 435/155; 435/156; 435/120; 435/125

[58] **Field of Search** ..... 435/280, 155, 435/156, 117, 120, 123, 125

**[56] References Cited****U.S. PATENT DOCUMENTS**

|           |         |                  |         |
|-----------|---------|------------------|---------|
| 3,692,775 | 9/1972  | Kuback et al.    | 540/486 |
| 3,887,606 | 6/1975  | Phillipps et al. | 560/38  |
| 4,539,413 | 9/1985  | Mouzin et al.    |         |
| 4,540,792 | 9/1985  | Commeyras et al. |         |
| 4,659,671 | 4/1987  | Klibanov         | 435/280 |
| 4,762,793 | 8/1988  | Cesti et al.     | 435/280 |
| 4,833,142 | 5/1989  | Hartog et al.    |         |
| 4,889,852 | 12/1989 | Hartog et al.    |         |
| 5,166,062 | 11/1992 | Morrow et al.    | 435/280 |

**FOREIGN PATENT DOCUMENTS**

|         |        |                    |
|---------|--------|--------------------|
| 0089886 | 9/1983 | European Pat. Off. |
| 0185429 | 6/1986 | European Pat. Off. |
| 0372657 | 6/1990 | European Pat. Off. |

**OTHER PUBLICATIONS**

*Tetrahedron Letters*, vol. 33, No. 42, Oct. 13, 1992, Oxford GB, pp. 6283-6286, M.D. Ennis et al., "Enzymatic resolution of 2-Hydroxymethyl-1, 4-benzodioxanes".  
*Tetrahedron Letters*, vol. 33, No. 42, Oct. 13, 1992, Oxford GB, pp. 6287-6290, M.D. Ennis et al., "The synthesis of (+) and (-)-Flesinoxan: Application of enzymatic resolution methodology".

*J. Org. Chem.*, 1988, 53, pp. 5531-5534, Daniele Bianchi et al., "Anhydrides as Acylating Agents in Lipase-Catalyzed Stereoselective Esterification of Racemic Alcohols".

*Chem. Pharm. Bull.*, 1989, 87(6), pp. 1653-1655, Yoshiyasu Terao et al., "Facile Process for Enzymic Resolution of Racemic Alcohols".

*Drugs of the Future*, 1988, 13, 31-33.

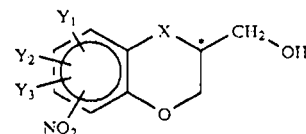
*Agricultural and Biological Chemistry*, vol. 51, No. 5, May 1987, Tokyo, Japan, pp. 1265-1270, K. Sakano et al., "Optical resolution of (r,S)-3-Acetoxyethyl-7,8-difluoro-2, 3-dihydro-4H-(1,4)benzoxazine".

*Primary Examiner*—William H. Beisner

*Attorney, Agent, or Firm*—Stevens, Davis, Miller & Mosher, L.L.P.

**[57] ABSTRACT**

The invention relates to an enzymatic process for the stereoselective preparation of a hetero-bicyclic alcohol enantiomer, characterized in that a substantially pure enantiomer of the general formula



(I)

wherein X is O, S, NH, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl or CH<sub>2</sub>;

Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> and Y<sub>3</sub> are each independently hydrogen or substituents selected from halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalkyl, nitro and cyano;

the NO<sub>2</sub> substituent is attached to the bicyclic ring system in the 5- or 7-position; and

the C\*-atom has either the R or the S configuration;

is prepared from its corresponding alcohol racemate by the following successive reaction steps:

- (1) stereoselective esterification,
- (2) separation of the alcohol from the ester produced,
- (3) hydrolysis of the ester to produce the corresponding alcohol enantiomer, and
- (4) conversion of the alcohol enantiomer into the starting racemate under basic conditions in order to allow its reuse.

The invention also relates to a substantially pure alcohol enantiomer of formula I, to the use of the enantiomer for the preparation of a pharmacologically active piperazine derivative, and to substantially pure enantiomeric intermediates.

**6 Claims, No Drawings**

5,914,263

17

hydroxide solution is added. After 3 h reflux an other aliquot of 1 ml of a 2 n aqueous sodium hydroxide solution is added. After reflux for 32 h the reaction mixture is cooled down to room-temperature and diluted with brine. The water layer is extracted twice with ethylacetate.

The combined organic layers are washed twice with diluted brine and dried on magnesium sulfate. After filtration of the magnesium sulfate and evaporation of the solvent in vacuum there is obtained 1.83 g orange brown solid material. The specific rotation is 0 and chiral analysis on a chiracel-OD column showed an ee=0.

### EXAMPLE XVIII

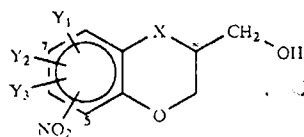
Racemisation with the aid of sodiumhydride

To a mixture of 0.2 g (0.8 mmol) R-(+)-BDA and 0.01 g (0.5 equivalent) of a 60% sodium hydride suspension in mineral oil 5 ml DMF is added. After termination of gas development the orange solution is stirred at room-temperature. The racemisation was complete within 0.75 h as analysed with the aid of a Chiracel-OD column.

In THF as the solvent, the reaction proceeds equally successfull.

We claim:

1. An enzymatic process for the stereoselective preparation of a hetero-bicyclic alcohol enantiomer of the formula



wherein X is O, S, NH, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl or CH<sub>2</sub>;

Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> and Y<sub>3</sub> are each independently hydrogen or substituents selected from halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalkyl, nitro and cyano;

the NO<sub>2</sub> substituent is attached to the bicyclic ring system in the 5- or 7-position; and

the C\*-atom has either the R or the S configuration; from its corresponding alcohol racemate by a process comprising the following successive reaction steps:

(i) acylating said racemate with an acylating agent under the influence of an enzyme having a stereoselective esterification activity;

18

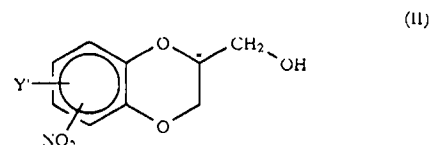
(ii) separating the unesterified compound from the ester produced, and isolating the desired substantially pure alcohol enantiomer of formula I or of its ester;

(iii) subjecting of the ester produced to a hydrolysis, thus converting said ester into the corresponding alcohol enantiomer, and preparing said alcohol enantiomer in an enantiomeric purity (ee) of over 95% by

(iv) converting of the undesired alcohol enantiomer into the starting alcohol racemate under basic conditions, in order to allow its reuse.

2. A process as claimed in claim 1, characterized in that reaction steps (iii) and (iv) are combined by using sufficiently strong basic conditions to perform the simultaneous hydrolysis of the ester and racemization of the alcohol enantiomer.

3. A process as claimed in claim 1, characterized in that a substantially pure enantiomer of the formula



wherein Y' is hydrogen or a substituent selected from chloro, fluoro and methyl;

the NO<sub>2</sub> substituent is attached to the bicyclic ring system in the 5- or 7-position; and

the C\*-atom has either the R or the S configuration; is prepared by the successive reaction steps as defined in claim 1.

4. A process as claimed in claim 1 or 2, characterized in that a carboxylic anhydride is used as the acylating agent.

5. A process as claimed in claim 4, characterized in that succinic anhydride or glutaric anhydride is used as the acylating agent.

6. A process as claimed in claim 1 or 2, characterized in that a lipase or esterase having a stereoselective esterification activity is used as the enzyme.

\* \* \* \* \*

583

583

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

202078

Abogado  
EMILIO FERRERO

|        |            |          |
|--------|------------|----------|
| ASUNTO | Radicación | 031370 A |
|        | Trámite    | 011      |
|        | Evento     | 378      |
|        | Actuación  | 411      |
|        | Oficio     | 9880     |
|        | Folios     | 006      |

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☐ Cap.I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/JP01/05988

Fecha de Presentación Internal. Julio 10 de 2001

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 le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 206 a 577 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 578 a 580 radicado mayo 16 de 2008.
- 1.3. Prioridad: Folio: 1  
13 de julio de 2000, JP, 2000-212246  
09 de Agosto de 2000, JP, 2000-241744  
19 de Septiembre de 2000, JP, 2000-283218

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: DERIVADOS DE AMINOALCOHOL.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en compuestos derivados de amino alcohol de fórmula general (Ia).

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de obtención compuestos útiles como **supresores inmunes con baja toxicidad**.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un procedimiento de obtención de los intermediarios de fórmula (XLIVa) ó (XLIVb) para la obtención de compuestos útiles como **supresores inmunes con baja toxicidad**.

Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: CO7D 333/20, A61K31/38.

### 3. De la solicitud de Patente

#### 3.1 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La Reivindicación 1; no es concisa, porque en los radicales presentes existen términos o expresiones tales como: "protector amino", "arilo", "heteroarilo", "interrumpido con un heteroátomo", "opcionalmente fusionado con un grupo cíclico", "grupo cíclico" entre otras; no son concisas; por tanto no delimitan de manera inequívoca la materia a proteger. Igualmente el resto del capítulo reivindicatorio presenta la misma falta de concisión.

### 4 Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 13 de Julio de 2000.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

| Nº | Documento | Título                                                                                        | Fecha de publicación* |
|----|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| D1 | US5914263 | Enzymatic process for the stereoselective preparation of a hetero-bycyclic alcohol enantiomer | Junio ,22,1999        |

D1 (folio 581-582)

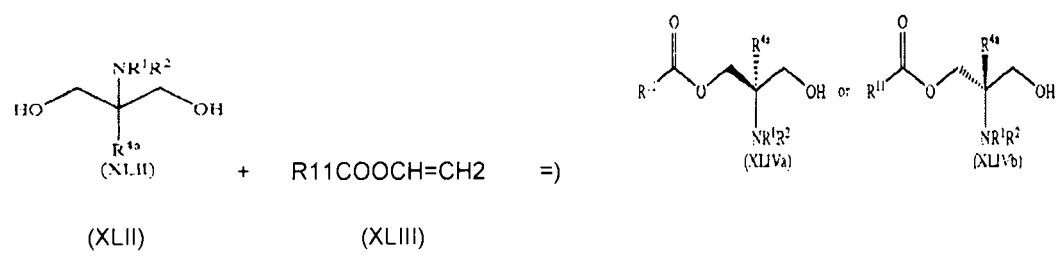
### 5 Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

#### 5.1 Nivel Inventivo (Art18 D486)

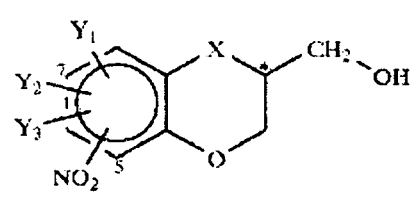
La reivindicación 1: Se refiere al proceso de obtención de compuestos de fórmula:

Análisis de las diferencias con respecto al estado de la técnica:

La reivindicación 1: Reclama un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (XLIVa) ó (XLIVb) que comprende una reacción de acilación selectiva, en presencia de una lipasa:



El documento del estado de la Técnica más próximo es D1, que enseña un procedimiento enzimático para la preparación estereoselectiva de un enantiómero de un alcohol de fórmula (I), (folio 582, reivindicación 1),



el átomo de C\* puede ser cualquier configuración R ó S

el cual comprende la reacción de acilación estereoselectiva de un racemato de dicho alcohol, con un agente acilante bajo la influencia de una enzima (lipasa folio 582, reivindicación 6) que tiene la función de esterificación estereoselectiva; y luego se separa el ester producido del compuesto no esterificado, para luego ser aislado dicho enantiomero puro ( alcohol de formula I), de su ester.

La única diferencia con D1, es que esta solicitud muestra otro alcohol como reactante (de fórmula: XLII).

El efecto técnico logrado es: No existe evidencia de un efecto técnico sorprendente al utilizar un proceso estereoselectivo para la preparación de los compuestos ópticamente activos de fórmula (XLIVa) ó (XLIVb).

El problema técnico planteado en esta solicitud que es la necesidad de un proceso de obtención estereoselectivo para la preparación de los compuestos ópticamente activos de fórmula (XLIVa) ó (XLIVb); dicho problema se resuelve obviamente a la luz de lo divulgado en la anterioridad citada (D1), que conduce a la obtención de compuestos ópticamente activos, como los reclamados.

Por lo cual el proceso de obtención reclamado en la reivindicación 1, no tiene Nivel Inventivo, al igual que las reivindicaciones dependientes 2-5.

6. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

| N° | Documento N° | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|----|--------------|----------------------------|----------------------|
| D1 | US5914263    | 1-5                        | Nivel Inventivo      |

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 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 N° 10 de 2001.



**ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL**  
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha  
28 AGO. 2009

|                                  |                                                |
|----------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>CONCEPTO TÉCNICO</b> No. 2745 | <b>EXAMINADOR TÉCNICO</b><br>Código No. 202078 |
|----------------------------------|------------------------------------------------|

OR.