

PETITORIO

AS: 102.232



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 02-101332- -00007-0000
Fec: 2006-10-02 16:59:15 Dep. 2020 NUECREACIONE!
Tra. 11 PATENTEIYII
Eve: 379 FASENACIONALI
Act 330 COMUNICACIÓN Folios: 54

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

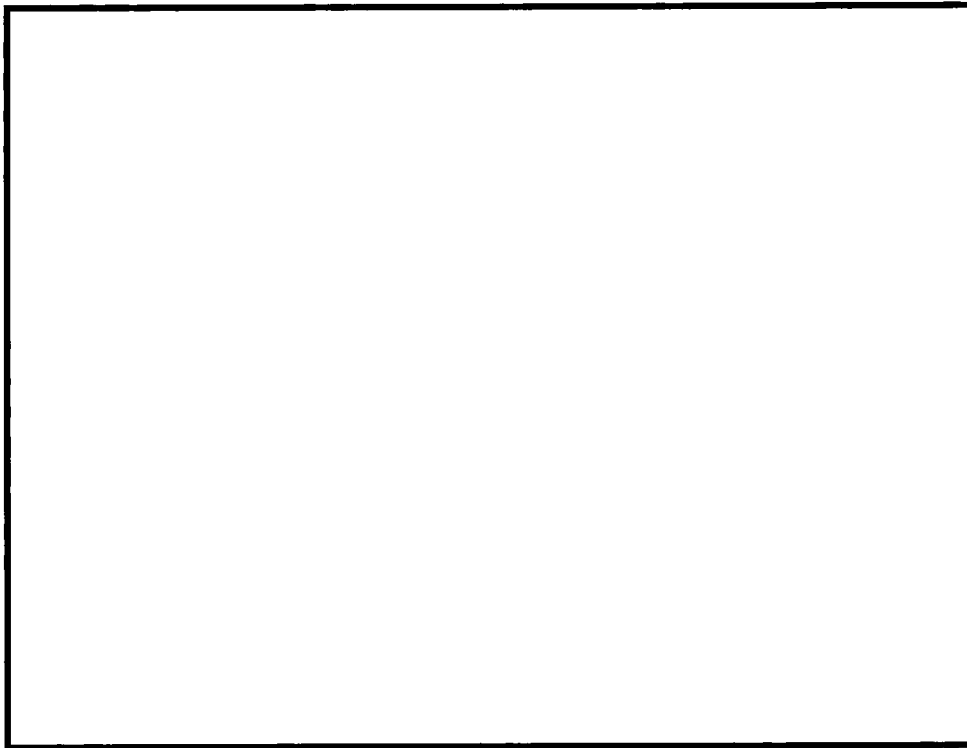
1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: ASTRAZENECA UK LIMITED Dirección: 15 Stanhope Gate, Londres W1K 1LN, INGLATERRA Nacionalidad o Domicilio: Inglaterra Lugar de Constitución: Inglaterra Teléfono: Fax: E-mail		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO Dirección: Cra. 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4 Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200 E-mail:		IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>80 410.337 TP 57492</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Robert Antony Holt, Andrew John Blacker, Christopher David Reeve Dirección: Belasis Avenue, P.O. Box 2, Billingham, Cleveland TS23 1YN , GB; Leeds Road, P.O. Box 521, Huddersfield, West Yorkshire HD2 1GA, GB; Belasis Avenue, P.O. Box 2, Billingham, Cleveland TS23 1YN, Gran Bretaña (Respectivamente) Nacionalidad o Domicilio: Gran Bretaña		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/GB01/01915</u> Fecha <u>01-05-2001</u> Publicación Internacional No. <u>WO 01/85975 A1</u> Fecha <u>15-11-2001</u>			
6 Título (54): <u>PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE ÉSTERES DIHIDROXI Y SUS DERIVADOS</u>			
7 Clasificación Internacional (51) _____			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	<u>GB</u>	<u>0011120.3</u>	<u>09-05-2000</u>
	ESTA ES UNA SOLICITUD DIVISIONAL O FRACCIONADA DE LA SOLICITUD No. <u>02 101332</u>		
9 Comprobante de pago No. <u>06,72,644</u> Fecha <u>02-10-2006</u>			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$463.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: Documentos PCT
 - Extracto para publicación
 - Tarjeta de Archivo Temático
 - Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:

Juan Pablo Cadena Sarmiento
C.C. 80.410.337 de Usaquén T.P. 57492 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

As 102.232

78
78

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 72,644
FECHA : SEPTIEMBRE 20 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 02-101332- -00007-0000
Fec: 2006-10-02 16:59:15 Dep. 2020 NUECREACIONE!
Tra. 11 PATENTEIYII
Eve: 379 FASENACIONALII
Act 330 COMUNICACION Folios: 54

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD Y CASTRO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	58188490	20/09/2006	16,860,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :



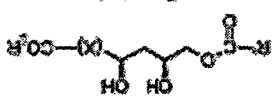
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES		PCT/GB01/01915	MODELO DE UTILIDAD ☐	ASTRAZENECA UK LIMITED	DISEÑO INDUSTRIAL ☐
SOLICITANTES/ RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES					
DOMICILIO <u>LONDRES INGLATERRA</u>					
APODERADO <u>JUAN PABLO CADENA SARMIENTO</u>					
TITULO <u>PROCESO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DIHIDROXI Y SUS DERIVADOS</u>					
CLASIFICACION _____					
EXPEDIENTE No. _____		FECHA DE SOLICITUD _____		ROLLO MICROFILM _____	
CERTIFICADO No. _____		FECHA DE CONCESION _____		VIGENCIA DESDE _____ HASTA _____	
PRORROGA _____		CAMBIO DE NOMBRE _____		TRASPASO A _____	
INVENTOR (ES) <u>ROBERT ANTONY HOLT, ANDREW JOHN BLACKER, CHRISTOPHER DAVID REEVE</u>					
OTROS _____					

OFICINA DE COMUNICACIONES

67 5

8000

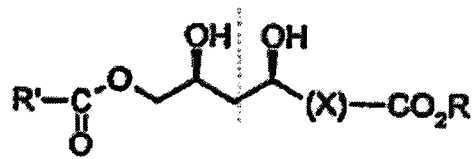
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	
PATENTE DE INVENCIÓN ☒ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO	
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	
(21) N° de solicitud: 02 101 332A	
(22) Fecha de solicitud: 07-11-2002	
(51) Clasificación Internacional:	
(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA UK LIMITED	
(72) Inventor(es) Robert Antony Holt, Andrew John Blacker, Christopher David Reeve	
(74) Agente: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO	
FIGURA CARACTERISTICA 6 x 6 cm	(30) Prioridad
	(31) No. Prioridad (32) No. Prioridad (33) No. Prioridad
	(31) No. Prioridad (32) No. Prioridad (33) No. Prioridad
	(31) No. Prioridad (32) No. Prioridad (33) No. Prioridad
(85) Fecha inicio fase nacional: 09-12-2002	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT	
Fecha de presentación de la solicitud: 01-05-2001	
No. de solicitud PCT/GB01/01915	
(54) Título: PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE ÉSTERES DIHIDROXI Y SUS DERIVADOS	
(57) Reivindicación(es) 1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (1)	
Formula 1  CONTINUA AL RESPALDO ...	

81
81

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO														
		DIVISION DE NUEVAS CREACIONES														
		EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN														
		SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT														
(21) N° de solicitud: 02 101 332A										(51) Int Cl:						
(22) Fecha de solicitud: 07-11-2002										(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA UK LIMITED						
(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País										
		0011120.3		09-05-2000		GB	(72) Inventor(es) Robert Antony Holt, Andrew John Blacker, Christopher David Reeve									
												(74) Agente: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO				
(85)	Fecha inicio fase nacional: 09-12-2005						(87)	Publicación internacional								
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT						Fecha: 15-11-2001									
				Fecha de presentación de la solicitud: 01-05-2001			N° publicación: WO 01/85975 A1									
				No. de solicitud PCT/GB01/01915												
(54) Título:		PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE ÉSTERES DIHIDROXI Y SUS DERIVADOS														

Reivindicación(es):

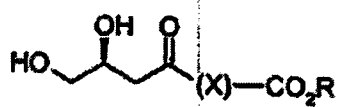
1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (1)



Fórmula 1

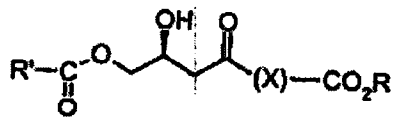
Que comprende

- a) la esterificación de un compuesto de fórmula (2)



Fórmula 2

en presencia de un compuesto de fórmula R"-O-COR' y una enzima lipasa o hidrolasa para formar así el compuesto de fórmula (4), y



Fórmula 4

- d) la reducción estereo selectiva de un compuesto de fórmula (4) para producir un compuesto de fórmula (1)
donde

X representa un grupo enlazante hidrocarbilo opcionalmente sustituido

R y R" representan cada uno independientemente un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido, y

R' representa un hidrocarbilo opcionalmente sustituido, preferiblemente un grupo alquilo opcionalmente sustituido.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 November 2001 (15.11.2001)

PCT

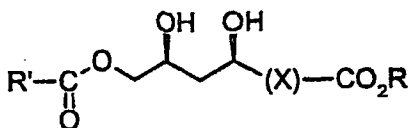
(10) International Publication Number
WO 01/85975 A1

- (51) International Patent Classification⁷: C12P 7/62, 17/06, C07C 69/675 // C12N 9/20, C07D 319/04
- (21) International Application Number: PCT/GB01/01915
- (22) International Filing Date: 1 May 2001 (01.05.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
0011120.3 9 May 2000 (09.05.2000) GB
- (71) Applicant (for all designated States except US): **AVECIA LIMITED** [GB/GB]; Hexagon House, Blackley, Manchester M9 8ZS (GB).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **HOLT, Robert, Antony** [GB/GB]; Belasis Avenue, P.O. Box 2, Billingham, Cleveland TS23 1YN (GB). **BLACKER, Andrew, John** [GB/GB]; Leeds Road, P.O. Box 521, Huddersfield, West Yorkshire HD2 1GA (GB). **REEVE, Christopher, David** [GB/GB]; Belasis Avenue, P.O. Box 2, Billingham, Cleveland TS23 1YN (GB).
- (74) Agents: **REVELL, Christopher et al.**; Avecia Limited, Intellectual Property Group, Hexagon House, P.O. Box 42, Blackley, Manchester M9 8ZS (GB).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:**
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 01/85975 A1

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF DIHYDROXY ESTERS AND DERIVATIVES THEREOF

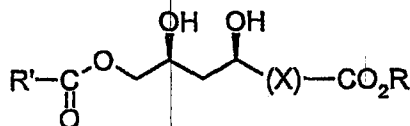


(57) Abstract: A process is provided for the preparation of a compound of Formula (1) wherein R and R' represent optionally substituted hydrocarbyl groups and X represents a hydrocarbyl linking group. The process comprises either the stereoselective reduction of the keto group in a dihydroxy keto precursor followed by selective esterification of a primary hydroxy, or selective esterification of a primary hydroxy of a dihydroxy keto precursor followed by stereoselective reduction of the keto group.

PROCESS FOR THE PREPARATION OF DIHYDROXY ESTERS AND DERIVATIVES
THEREOF

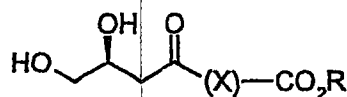
The present invention concerns a stereoselective process for the preparation of dihydroxy esters, and derivatives thereof.

According to a first aspect of the present invention, there is provided a process for the preparation of a compound of formula (1)



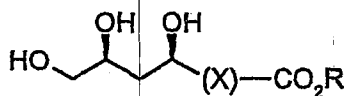
Formula 1

which comprises either a) the stereoselective reduction of a compound of formula (2)



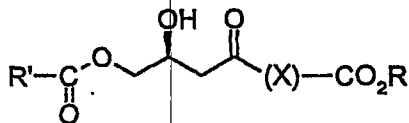
Formula 2

to produce a compound of formula (3), and



Formula 3

- b) Esterification of the compound of formula (3) in the presence of a compound of formula $\text{R}''-\text{O}-\text{COR}'$ and a lipase or hydrolase enzyme thereby to form the compound of formula (1); or
- c) Esterification of a compound of formula (2) in the presence of a compound of formula $\text{R}''-\text{O}-\text{COR}'$ and a lipase or hydrolase enzyme thereby to form the compound of formula (4), and



Formula 4

d) the stereoselective reduction of a compound of formula (4) to produce a compound of formula (1)

wherein

X represents an optionally substituted hydrocarbyl linking group

5 R and R" each independently represent an optionally substituted hydrocarbyl group, and R' represents an optionally substituted hydrocarbyl, preferably an optionally substituted alkyl group.

10 Hydrocarbyl groups represented by X, R, R' or R" may be substituted by one or more substituents, and may be per-substituted, for example perhalogenated. Examples of substituents include halo, especially fluoro and chloro, alkoxy, such as C₁₋₄alkoxy, and oxo.

Preferably, X represents a group of formula -(CH₂)_n- where n is from 1 to 4, and most preferably X represents a group of formula -CH₂-.

15 R" may be an alkyl group, such as a C₁₋₆ alkyl group, or an alkylcarbonyl group, such as a C₁₋₆alkylcarbonyl group, for example a CH₃(C=O)- or CF₃(C=O)- group. R" is most preferably a vinyl or isopropenyl group.

R preferably represents a C₁₋₆ alkyl group, which may be linear or branched, and may be substituted by one or more substituents. Most preferably, R represents a t-butyl group.

20 R' may represent a substituted alkyl, often C₁₋₆ alkyl group, such as a CF₃- or CF₃CH₂- group, but is preferably an unsubstituted C₁₋₆ alkyl group, and most especially a methyl group.

25 The stereoselective reduction of the compounds of formulae (2) or (4) preferably employ chemical or microbial reduction methods, such as hydrogenation, transfer hydrogenation, metal hydride reduction or dehydrogenases. Examples of a suitable hydrogenation process such as that described in *Helv. Chim. Acta* 69, 803, 1986 (incorporated herein by reference) include the use of between 0.01 and 10% (w/w) of catalysts such as platinum, palladium or rhodium on heterogeneous supports such as carbon, alumina, silica using molecular hydrogen at between 1 and 10 bar in a solvent
30 such as methanol, ethanol, t-butanol, dimethylformamide, t-butylmethylether, toluene or hexane. Alternatively homogenous hydrogenation catalysts such as those described in EP0583171 (incorporated herein by reference) may be used.

35 Examples of suitable chemical transfer hydrogenation processes include those described in Zassinovich, Mestroni and Gladiali, *Chem. Rev.* 1992, 92, 1051 (incorporated herein by reference) or by Fuji et al in *J. Am. Chem. Soc.* 118, 2521, 1996 (incorporated herein by reference). Preferred chemical transfer hydrogenation processes employ chiral ligated complexes of transition metals, such as ruthenium or rhodium, especially chiral diamine-ligated neutral aromatic ruthenium complexes. Preferably, such

84
84

a chemical transfer hydrogenation employs an acid, especially a formate salt such as triethylammonium formate, as the hydrogen source.

Metal hydride reagents such as those described in Tet.1993, 1997, Tet. Asymm. 1990,1, 307, (incorporated herein by reference), or J. Am. Chem. Soc. 1998, 110, 3560 (incorporated herein by reference) can be used.

Examples of suitable microbial reductions include contacting the compound of formula (2) or (4) with an organism possessing the properties of a microorganism selected from *Beauveria* preferably *Beauveria bassiana*, *Pichia* preferably *Pichia angusta* or *Pichia pastoris*, *trehalophila*, *haplophila* or *membranefaciens*, *Candida* preferably *Candida humicola*, *solani*, *guilliermondii*, *diddenssiae* or *friedrichii*, *Kluyveromyces* preferably *Kluyveromyces drosophilum*, or *Torulaspora* preferably *Torulaspora hanseni*. The reduction may be achieved by contacting the compounds of formulae (2) or (4) with an enzyme extracted from the foregoing microorganisms. Most preferably, the compounds of formulae (2) or (4) are contacted with a microorganism selected from *Pichia angusta*, *Pichia pastoris*, *Candida guilliermondii*, *Saccharomyces carlsbergensis*, *Pichia trehalophila*, *Kluyveromyces drosophilum* and *Torulaspora hanseni*, or an extract from the foregoing organisms.

The invention preferably comprises producing a compound of formula (3) by selectively reducing a compound of formulae (2) using whole cells of or extracts from the aforementioned microorganisms, preferably *Pichia angusta*, *Pichia pastoris*, *Candida guilliermondii*, *Saccharomyces carlsbergensis*, *Pichia trehalophila*, *Kluyveromyces drosophilum* and *Torulaspora hanseni*.

The invention is most preferably carried out using whole cells of the organisms as this avoids the need to separate the desired enzyme and provides co-factors for the reaction.

Any of the above species may be used but in many embodiments, it has been found that high conversions and high selectivity can be achieved by the use of the enzyme or whole cells of *Pichia angusta*.

In general a co-factor, normally NAD(P)H (nicotinamide adenine dinucleotide or nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) and a system for re-generating the co-factor, for example glucose and glucose dehydrogenase, are used with the enzymes to drive the reaction. As suitable co-factors and reduction mechanisms are present in the whole cells it is preferred to use the whole cells in a nutrient medium which preferably contains a suitable carbon source, which may include one or more of the following: a sugar, e.g. maltose, sucrose or preferably glucose, a polyol e.g. glycerol or sorbitol, citric acid, or a lower alcohol, for example methanol or ethanol.

If whole cells are intended to grow during the reaction nitrogen and phosphorus sources and trace elements should be present in the medium. These may be those normally used in culturing the organism.

The process may be carried out by adding a compound of formula (2) or (4) to a culture of the growing organism in a medium capable of supporting growth or to a suspension of the live cells in a medium which preferably contains a carbon source but which lacks one or more nutrients necessary for growth. Dead cells may also be used providing the necessary enzymes and co-factors are present; if necessary they may be added to the dead cells.

If desired the cells may be immobilised on a support which is contacted with compound of formula (2) or (4) preferably in the presence of a suitable carbon source as previously described.

The pH is suitably 3.5 to 9, for example 4 to 9, preferably at most 6.5 and more preferably at most 5.5. Very suitably a pH of 4 to 5 is used. The process may suitably be carried out at a temperature of 10 to 50°C, preferably 20 to 40°C and more preferably 25 to 35°C. It is preferred to operate under aerobic conditions if live whole cells of the aforesaid organisms are present. An aeration rate equivalent to 0.01 to 1.0 volumes of air measured at standard temperature and pressure per volume of the culture medium per minute is suitably employed at the aforesaid conditions of pH and temperature but it will be appreciated that considerable variation is possible. Similar pH, temperature and aeration conditions may be used during growth of the organisms if this is carried out separately from the process.

Purified enzymes may be isolated by known means suitably by centrifuging a suspension of disintegrated cells and separating a clear solution from debris, separating the desired enzyme from the solution for example by ion exchange chromatography suitably with elution from the column with liquid of increasing ionic strength and/or by selective precipitation by the addition of an ionic material, for example ammonium sulphate. Such operations may be repeated if desired to enhance purity.

The microbial reduction of compounds of formula (2) or (4) is particularly preferred, and this process forms a second aspect of the present invention.

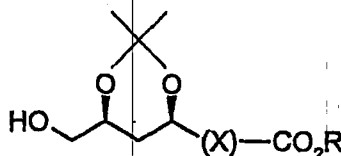
In the esterification of compounds of formula (2) or (3) it is preferred to transesterify with another ester, which is present in at least mole equivalence with respect to the alcohol and is suitably a vinyl ester (as the by-product, acetaldehyde is not involved in a back-reaction). Alternatively an anhydride such as acetic anhydride or trifluoroacetic anhydride, or an ester such as ethylacetate or a fluorinated ester such as trifluoroethylacetate may be used. It is preferred that the regiospecific esterification reaction be carried out in an organic solvent containing less than 1% (w/w) water such as acetonitrile, ethylacetate, tetrahydrofuran, tert-butylmethylether, toluene, butanone, pentanone or hexanone at a temperature of preferably 20 to 75°C, more preferably 25 to 50°C. The esters are preferably esters of lower alkanolic acids having 2 to 8 carbon atoms, or substituted derivatives thereof. Optionally an inert atmosphere may be employed, for example a flow of nitrogen may be passed through the solution.

The enzymes may be provided as such or as whole cells comprising them. It is preferred that they be immobilised so as to facilitate their separation from the product and, if desired, re-use.

Preferred enzymes include lipases such as Porcine pancreatic lipase, *Candida cylindracea* lipase, *Pseudomonas fluorescens* lipase, *Candida antarctica* fraction B such as that available under the trade mark Chirazyme L2, those from *Humicola lanuginosa* for example that sold under the Trade Mark Lipolase or those from *Pseudomonas* for example that sold under the Trade Mark SAM II and more preferably those from *Candida antarctica*, for example that sold under the Trade Mark Chirazyme.

Compounds of formula (1) wherein R' is CH₃, R is optionally substituted hydrocarbyl, X is -(CH₂)_n- and n is 1 to 4 form a third aspect of the present invention. Preferably, R is t-butyl and most preferably, X is -CH₂-.

Compounds of formula (1) are useful intermediates for the preparation of pharmaceutical compounds. Commonly, they are reacted with a protecting group for 1,3-dihydroxy moieties such as 2,2-dimethoxypropane to form an acetonide as described in Synthesis 1998, 1713. The group R'-(C=O)- may then be selectively removed by treatment with weakly basic alcoholic solution eg K₂CO₃ solution as described in US5,278,313 or a lipase either in aqueous solution, or in organic solution containing sufficient water to support hydrolysis, to form a compound of formula (5):



Formula 5

This process for the preparation of compounds of formula (5) forms a fourth aspect of the present invention.

Example 1

Preparation of (3R,5S) t-butyl 3,5,6-trihydroxyhexanoate.

To a stirred 250ml round bottom flask 20ml acetonitrile, 0.405g (0.662mmoles) of di- μ -chlorobis[(p-cymene)chlororuthenium (II)], and 0.492g (1.34mmoles) (1S,2S)-(+)-N-(4-toluenesulfonyl)-1,2-diphenylethylenediamine were charged. The solution was de-oxygenated by sparging with nitrogen and thereafter maintaining a trickle. A de-oxygenated solution of 26g (0.119mol) optically pure (5S) t-butyl 3-keto-5,6-dihydroxyhexanoate in 15ml acetonitrile was charged to the reaction vessel and the solution stirred at ambient temperature for 20 minutes. 65ml of a 5:2 (mol/mol) mixture of distilled formic acid and triethylamine were then added over a period of 10 minutes and

the reaction mixture stirred at ambient temperature for 48 hours. To this solution 80ml dichloromethane and 120ml saturated sodium bicarbonate were slowly added. 70g ammonium chloride was charged to the aqueous layer and the organic layer separated. The aqueous layer was washed thrice more with 90ml ethylacetate, the organic fractions
5 combined, dried over sodium sulfate and the solvent removed to give 21.1g of a crude oil containing mainly (3R,5S) t-butyl 3,5,6-trihydroxyhexanoate. The ratio of diastereomers was determined by ¹³CNMR to be 5.2 : 1 (3R:5S) : (3S:5S). The material was used crude in the next reaction but could be purified by column chromatography.

10 Preparation of (3R,5S) t-butyl 6-acetoxy-3,5-dihydroxyhexanoate.

To a stirred 1l round bottom flask 700ml tetrahydrofuran and 70.7g (0.32mol) of (3R,5S) t-butyl 3,5,6-trihydroxyhexanoate, 41ml (0.46mol) vinylacetate and 6.3g of the supported lipase Chirazyme L2 TM were charged. After 3 hours stirring at ambient temperature the lipase was removed by screening and the volatiles removed by distillation
15 under vacuum. The mass of crude oil was 78.7g and the major component was determined to be (3R,5S) t-butyl 6-acetoxy-3,5-dihydroxyhexanoate. This material was used directly in the next stage.

20 Preparation of (4R,6S)-6-[(acetyloxy)methyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4-acetic acid, 1,1-dimethylethylester.

To a stirred 1 litre round bottom flask 78.7g (3R,5S) t-butyl 6-acetoxy-3,5-dihydroxyhexanoate, 800ml of 2,2-dimethoxypropane and 5.7g p-toluenesulfonic acid were charged. After 35 minutes the reaction mass was concentrated to half its volume and 300ml of dichloromethane and 300ml of 1M sodiumbicarbonate added. The organic
25 layer was separated and the aqueous layer washed thrice more with 150ml ethylacetate. The organic fractions were combined, dried over sodium sulfate and the volatiles removed by distillation under vacuum. 92g of a crude oil was obtained. This was purified first by passing through a short column of flash silica and eluting with hexane and then hexane:ethylacetate 85:15 (v/v), and then crystallising the material 3 times from hexane
30 to give 22.17g (4R,6S)-6-[(acetyloxy)methyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4-acetic acid, 1,1-dimethylethylester which by chiral GC was determined to be 99.9%de.

35 Preparation of (4R,6S)-6-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4-acetic acid, 1,1-dimethylethylester.

To a 500ml stirred round bottom flask 22.17g of (4R,6S)-6-[(acetyloxy)methyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4-acetic acid, 1,1-dimethylethylester, 250ml methanol and 5.05g crushed potassium carbonate were charged. The reaction was stirred for 35 minutes until the hydrolysis was complete, then the potassium carbonate was removed by screening, the reaction mass concentrated and 150ml 5% (w/w) brine and 150ml toluene added. The

organic layer was separated and the aqueous washed twice more with 250ml toluene. The organic layers were combined, washed three times with 15% (w/w) brine and the solvent removed by vacuum distillation to give 17.78g of clear oil, which was determined to be >99% (4R,6S)-6-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4-acetic acid, 1,1-dimethylethylester.

Example 2

Preparation of (5S) tert-butyl 6-acetoxy-5-hydroxy-3-ketohexanoate.

To a stirred 250ml round bottom flask were charged 2.32g (0.0106moles) (5S) tert-butyl 5,6-dihydroxy-3-ketohexanoate, 40ml tetrahydrofuran, 0.98ml (0.0106 moles) vinyl acetate and 0.22g of the supported lipase Chirazyme L2 TM. After 20 minutes the lipase was removed by screening and the volatiles removed by distillation under vacuum, to give 2.96g of a crude oil that was characterised by NMR as (5S) tert-butyl 6-acetoxy-5-hydroxy-3-ketohexanoate.

Example 3

Preparation of (3R,5S) t-butyl 3,5,6-trihydroxyhexanoate.

Pichia angusta NCYC R230 (deposited under the provisions of the Budapest Treaty on May 18th, 1995) was grown in a Braun Biostat Q multi-fermenter system in the following medium (per litre): glucose 40 g; MgSO₄, 1.2 g; K₂SO₄, 0.21 g; KH₂PO₄, 0.69 g; H₃PO₄ (concentrated), 1 ml; yeast extract (Oxoid), 2 g; FeSO₄.7H₂O, 0.05 g; antifoam (EEA 142 Foammaster), trace elements solution, 1 ml (this solution contained per litre CuSO₄.5H₂O, 0.02 g; MnSO₄.4H₂O, 0.1 g; ZnSO₄.7H₂O, 0.1 g; CaCO₃, 1.8 g.

Each of 4 fermenters were charged with 250 ml of medium and sterilised by autoclaving. The pH was adjusted to 4.5 using 7 molar ammonium hydroxide solution, the temperature was set to 28°C, the air flow set at 300 ml/minute and the agitator speed set to 1200 rpm. Fermenters were inoculated with cells taken from agar plates (2% agar) comprising the same medium as described above except that the glucose concentration was 20 g/litre. Following 22 hours growth in the fermenters the bioreduction reaction was started by the addition of (5S) t-butyl 3-keto-5,6-dihydroxyhexanoate; two of the fermenters were charged with 3.75 ml each and the other two charged with 5 ml each.

The reaction was continued for a further 78 hours until 100% conversion of substrate. During this period the culture was fed with a 50% solution of glucose at a rate of 1-3 grams glucose/litre culture/hour to maintain cell viability and provide a source of reducing power. Reactions were terminated by removal of the cells by centrifugation. To the recovered cell-free supernatant was added sodium chloride to a final concentration of 20% w/v and the mixture extracted three times with an equal volume of acetonitrile. The

pooled acetonitrile extracts were dried with anhydrous sodium sulfate and the solvent removed under reduced pressure in a rotary evaporator (water bath temperature 45°C) to yield a viscous pale yellow oil. The identity of the product from each reaction was confirmed as (3R,5S) t-butyl 3,5,6-trihydroxyhexanoate and the diastereomeric excess of each of the samples is given in the table below.

experiment	diastereomeric excess (%)
1	99.6
2	99.6
3	99.4
4	99.6

Example 4

Preparation of (3R,5S) t-butyl 3,5,6-trihydroxyhexanoate.

Pichia angusta NCYC R320 (deposited under the provisions of the Budapest Treaty on May 18th, 1995) was grown in a Braun Biostat Q multi-fermenter system in the following medium (containing, per litre): glucose, 20 g; ammonium sulfate, 10 g; Yeast extract (Oxoid), 2 g; MgSO₄·7H₂O, 1.2 g; KH₂PO₄, 0.69 g; K₂SO₄, 0.21 g; FeSO₄·7H₂O, 0.05 g; H₃PO₄ (concentrated), 1 ml; EEA 142 "foammaster" antifoam, 0.5 ml; trace elements solution, 1 ml (this solution contained per litre Ca(CH₃CO₂)₂·2H₂O, 2.85g; ZnSO₄·7H₂O, 0.1 g; MnSO₄·H₂O 0.075 g CuSO₄·5H₂O, 0.02 g; sulphuric acid (concentrated), 1 ml).

One fermenter was charged with 250 ml medium and sterilised by autoclaving. The pH was adjusted to 5.0 using 2 molar sodium hydroxide solution. The temperature was set to 28°C, the air flow was set to 250 ml minute⁻¹ and the agitator speed set to 1200 rpm. The fermenter was inoculated with 2.5ml of a suspension of cells in sterile deionised water prepared from an agar plate of *Pichia angusta* NCYC R320. Following 17 hours growth the bioreduction was started by the addition of 6.36g 5(S) t-butyl 3-keto-5,6-dihydroxyhexanoate as an aqueous solution. At the same time a glucose feed to the fermenter was started at a rate of 2g glucose L⁻¹ h⁻¹.

The reaction was continued for a further 78 hours at which point 96% conversion of the substrate had been achieved. Starting material and product were detected by HPLC (Hichrom S5 CN-250A column, temperature 35°C, mobile phase: aqueous TFA (0.1%) : acetonitrile 95:5, flow rate 1 ml min⁻¹, injection volume 5 ml, refractive index detector).

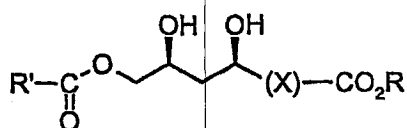
87
57

12

The reaction was terminated by the removal of cells by centrifuging at 4000 x g for 20 minutes. The pH of the recovered cell-free supernatant was adjusted to 7.5 using 2M NaOH. $\text{MgSO}_4 \cdot 1.6\text{H}_2\text{O}$ (15 % w/v based on anhydrous) was dissolved in the cell-free supernatant and the resulting solution was extracted twice with an equal volume of 2-pentanone. The solvent phases were collected and the solvent removed under reduced pressure in a rotary evaporator at 45°C yielding an orange viscous oil. This was re-dissolved in 50 ml dry, distilled 2-pentanone and again the solvent was removed by rotary evaporation to afford t-butyl 3,5,6-trihydroxyhexanoate (5.08 g, 80 % isolated yield). Diastereomeric excess was determined as follows; a sample of t-butyl 3,5,6-trihydroxyhexanoate (30 mg) was derivatised by reaction for at least 10 minutes at room temperature in an excess of trifluoroacetic anhydride, excess anhydride was removed under a stream of dry nitrogen and the residual oil diluted with dichloromethane (1 ml). The sample was analysed using a Chiralcel Dex CB column (25 metre) at a temperature of 140°C (isothermal). The diastereomers eluted at 14.4 minutes (3R,5S diastereomer) and 15.7 minutes (3S,5S diastereomer). The diastereomeric excess of the sample was found by this method to be 99.7%.

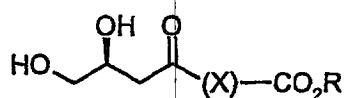
CLAIMS

1. A process for the preparation of a compound of formula (1)



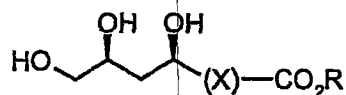
Formula 1

which comprises either a) the stereoselective reduction of a compound of formula (2)



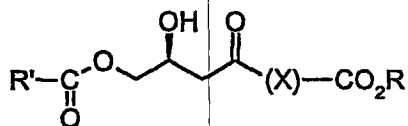
Formula 2

to produce a compound of formula (3), and



Formula 3

- b) Esterification of the compound of formula (3) in the presence of a compound of formula $\text{R}''-\text{O}-\text{COR}'$ and a lipase or hydrolase enzyme thereby to form the compound of formula (1); or
- c) Esterification of a compound of formula (2) in the presence of a compound of formula $\text{R}''-\text{O}-\text{COR}'$ and a lipase or hydrolase enzyme thereby to form the compound of formula (4), and



Formula 4

- d) the stereoselective reduction of a compound of formula (4) to produce a compound of formula (1)

wherein

X represents an optionally substituted hydrocarbyl linking group

88
88

13

R and R" each independently represent an optionally substituted hydrocarbyl group, and R' represents an optionally substituted hydrocarbyl, preferably an optionally substituted alkyl group.

2. A process according to claim 1, wherein X represents a group of formula $-\text{CH}_2-$.

3. A process according to either preceding claim, wherein R" represents a vinyl or isopropenyl group.

4. A process according to any preceding claim, wherein R' represents a substituted or unsubstituted C_{1-6} alkyl group.

5. A process according to claim 4, wherein R' represents a methyl group.

6. A process according to any preceding claim, wherein the compounds of Formulae (2) or (4) are reduced by contact with an organism possessing the properties of a microorganism selected from *Beauveria*, *Pichia*, *Candida*, *Kluyveromyces* or *Torulaspora* genera or an enzyme extracted therefrom.

7. A process according to claim 6, wherein the compounds of formulae (2) or (4) are reduced by contact with an organism selected from the group consisting of *Pichia angusta*, *Pichia pastoris*, *Candida guilliermondii*, *Saccharomyces carlsbergensis*, *Pichia trehalophila*, *Kluyveromyces drosophilae* and *Torulaspora hansenii*, or an enzyme extracted therefrom.

8. A process according to either of claims 6 or 7, wherein whole cells are employed.

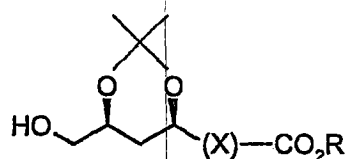
9. A process according to any one of claims 6, 7 or 8, wherein the compounds of formulae (2) or (4) are reduced at a pH of from 4 to 5.

10. A process according to any preceding claim, wherein the compounds of formulae (2) or (3) are esterified in the presence of an enzyme selected from the group consisting of Porcine pancreatic lipase, *Candida cylindracea* lipase, *Pseudomonas fluorescens* lipase, *Candida antarctica* fraction B and lipase from *Humicola lanuginosa*.

11. A process according to any preceding claim, wherein the compound of formula $\text{R}''-\text{O}-\text{COR}'$ is vinyl acetate.

12. A process for the preparation of a compound of formula (5)

12



Formula 5

which comprises:

a) preparing a compound of formula (1) by a process according to any preceding claim; b)
 5 reacting the compound of formula (1) with 2,2-dimethoxypropane to form an acetonide;
 and

c) removing the group $R'-(C=O)-$;

wherein

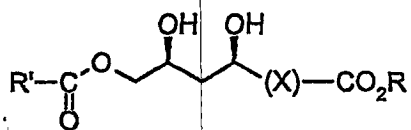
X represents an optionally substituted hydrocarbyl linking group

R represents an optionally substituted hydrocarbyl group, and

R' represents an optionally substituted hydrocarbyl, preferably an optionally substituted
 10 alkyl group.

13. A process according to claim 12, wherein the $R'-(C=O)-$ is removed by treatment
 15 with a basic, alcoholic solution.

14. A compound of formula (1):

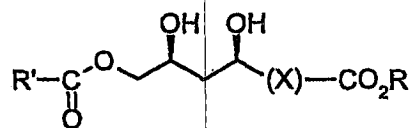


Formula 1

20 wherein R' is CH_3 , R is optionally substituted hydrocarbyl, X is $-(CH_2)_n-$ and n is 1 to 4.

15. A compound according to claim 14, wherein R is t-butyl and X is $-CH_2-$.

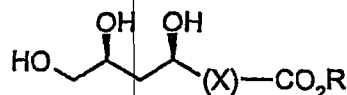
25 16. A process for the preparation of a compound of formula (1)



Formula 1

which comprises esterification of a compound of formula (3)

13



Formula 3

in the presence of a compound of formula $\text{R}''\text{-O-COR}'$ and a lipase or hydrolase enzyme thereby to form the compound of formula (1);

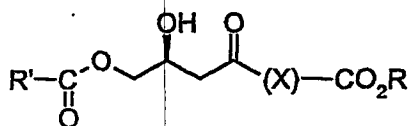
wherein

X represents an optionally substituted hydrocarbyl linking group

R and R'' each independently represent an optionally substituted hydrocarbyl group, and

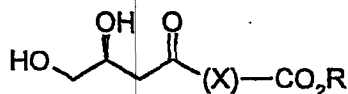
R' represents an optionally substituted hydrocarbyl, preferably an optionally substituted alkyl group.

17. A process for the preparation of a compound of formula (4)



Formula 4

which comprises esterification of a compound of formula (2)



Formula 2

in the presence of a compound of formula $\text{R}''\text{-O-COR}'$ and a lipase or hydrolase enzyme thereby to form the compound of formula (4);

wherein

X represents an optionally substituted hydrocarbyl linking group

R and R'' each independently represent an optionally substituted hydrocarbyl group, and

R' represents an optionally substituted hydrocarbyl, preferably an optionally substituted alkyl group.

18. A process according to either of claims 16 or 17, wherein R' is CH_3 , R is t-butyl and X is $-\text{CH}_2-$.

19. A process according to any one of claims 16, 17 or 18, wherein R" is a vinyl or isopropenyl group.

5 20. A process according to any one of claims 16 to 19, wherein the enzyme is selected from the group consisting of Porcine pancreatic lipase, *Candida cylindracea* lipase, *Pseudomonas fluorescens* lipase, *Candida antarctica* fraction B and lipase from *Humicola lanuginosa*.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/GB 01/01915

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12P7/62 C12P17/06 C07C69/675 //C12N9/20,C07D319/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C12P C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CAB Data, EPO-Internal, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
------------	--	-----------------------

A	EP 0 569 998 A (SQUIBB & SONS INC) 18 November 1993 (1993-11-18) the whole document	
---	---	--

A	PATEL R N ET AL: "ENANTIOSELECTIVE MICROBIAL REDUCTION OF 3,5-DIOXO-6-(BENZYLOXY) HEXANOIC ACID, ETHYL ESTER" ENZYME AND MICROBIAL TECHNOLOGY, STONEHAM, MA, US, vol. 15, no. 12, 1993, pages 1014-1021, XP000651790 ISSN: 0141-0229 the whole document	
---	--	--

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 August 2001

Date of mailing of the international search report

22/08/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hornig, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No
PCT/GB 01/01915

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 00968 A (ZENECA LTD ;REEVE CHRISTOPHER DAVID (GB)) 9 January 1997 (1997-01-09) the whole document	
A	EP 0 579 370 A (CHISSO CORP) 19 January 1994 (1994-01-19) the whole document	
A	US 5 278 313 A (THOTTATHIL JOHN K ET AL) 11 January 1994 (1994-01-11) cited in the application the whole document	
A	EP 0 606 899 A (DAICEL CHEM) 20 July 1994 (1994-07-20) the whole document	
A	EP 0 737 751 A (MITSUBISHI CHEM CORP) 16 October 1996 (1996-10-16) the whole document	
A	EP 0 796 914 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 24 September 1997 (1997-09-24) the whole document	
A	PETERS J ET AL: "Studies on the distribution and regulation of microbial keto ester reductases" APPLIED MICROBIOLOGY AND BIOTECHNOLOGY, SPRINGER VERLAG, BERLIN, DE, vol. 38, December 1992 (1992-12), pages 334-340, XP002134909 ISSN: 0175-7598 the whole document	
P,A	WO 00 36134 A (HUMMEL WERNER ;MUELLER MICHAEL (DE); WOLBERG MICHAEL (DE); KERNFOR) 22 June 2000 (2000-06-22) the whole document	
P,A	WO 01 04336 A (WANDREY CHRISTIAN ;HUMMEL WERNER (DE); MUELLER MICHAEL (DE); WOLBE) 18 January 2001 (2001-01-18) the whole document	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/AB 01/01915

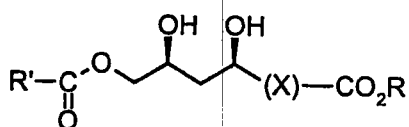
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0569998 A	18-11-1993	US 5324662 A AT 197963 T CA 2094191 A DE 69329719 D DE 69329719 T DK 569998 T ES 2152234 T JP 6030783 A PT 569998 T	28-06-1994 15-12-2000 16-11-1993 11-01-2001 05-07-2001 08-01-2001 01-02-2001 08-02-1994 30-03-2001
WO 9700968 A	09-01-1997	AU 6230696 A CA 2221800 A CZ 9704129 A EP 0833938 A JP 11507204 T US 6001615 A	22-01-1997 09-01-1997 18-03-1998 08-04-1998 29-06-1999 14-12-1999
EP 0579370 A	19-01-1994	DE 69329221 D EP 0909757 A JP 6054699 A US 5329018 A	21-09-2000 21-04-1999 01-03-1994 12-07-1994
US 5278313 A	11-01-1994	US 5457227 A US 5594153 A	10-10-1995 14-01-1997
EP 0606899 A	20-07-1994	JP 3155107 B JP 6209782 A CA 2113240 A DE 69422064 D DE 69422064 T US 5559030 A	09-04-2001 02-08-1994 13-07-1994 20-01-2000 25-05-2000 24-09-1996
EP 0737751 A	16-10-1996	JP 8336393 A US 5700670 A	24-12-1996 23-12-1997
EP 0796914 A	24-09-1997	DE 19610984 A JP 10028590 A US 6225099 B US 6037158 A	25-09-1997 03-02-1998 01-05-2001 14-03-2000
WO 0036134 A	22-06-2000	DE 19857302 A	29-06-2000
WO 0104336 A	18-01-2001	DE 19937825 A	18-01-2001

YY

PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE ÉSTERES DIHIDROXI Y SUS DERIVADOS

La presente invención concierne con un proceso estéreo selectivo para la preparación de ésteres di-hidroxi, y sus derivados.

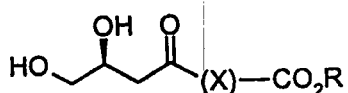
De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (1)



Fórmula 1

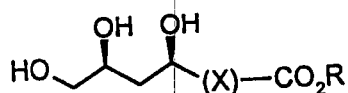
que comprende

- a) la reducción estéreo selectiva de un compuesto de fórmula (2)



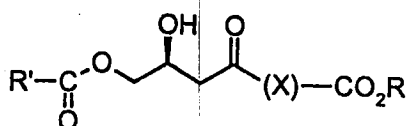
Fórmula 2

para producir un compuesto de fórmula (3), y



Fórmula 3

- b) la esterificación del compuesto de fórmula (3) en presencia de un compuesto de fórmula $R''-O-COR'$ y una enzima lipasa o hidrolasa así para formar el compuesto de fórmula (1); o
- c) la esterificación de un compuesto de fórmula (2) en presencia de un compuesto de fórmula $R''-O-COR'$ y una enzima lipasa o hidrolasa así para formar el compuesto de fórmula (4), y



Fórmula 4

- d) la reducción estéreo selectiva de un compuesto de fórmula (4) para producir un compuesto de fórmula (1)

donde

X representa un grupo enlazante de hidrocarbilo opcionalmente sustituido

R y R'' cada uno independientemente representa un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido, y

R' representa un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido, preferiblemente un grupo alquilo opcionalmente sustituido.

Los grupos hidrocarbilo representados por X, R, R' o R'' pueden sustituirse por uno o más sustituyentes, y pueden per-sustituirse, por ejemplo per-halogenado. Ejemplos de sustituyentes incluyen halo, especialmente flúor y cloro, alcoxi, tal como C_{1-4} alcoxi, y oxo.

Preferiblemente, X representa un grupo de fórmula $-(CH_2)_n-$ donde n es desde 1 a 4, y más preferiblemente aún X representa un grupo de fórmula $-CH_2-$.

R" puede ser un grupo alquilo, tal como un grupo C_{1-6} alquilo, o un grupo alquilcarbonilo, tal como un grupo C_{1-6} alquilcarbonilo, por ejemplo un grupo $CH_3(C=O)-$ o $CF_3(C=O)-$. R" es más preferiblemente aún un grupo vinilo o isopropenilo.

R preferiblemente representa un grupo C_{1-4} alquilo, el cual puede ser lineal o ramificado, y puede sustituirse por uno o más sustituyentes. Más preferiblemente, R representa un grupo t-butil.

R' puede representar un alquilo sustituido, a menudo un grupo C_{1-4} alquilo, tal como un grupo CF_3- o CF_3CH_2- , pero es preferiblemente un grupo C_{1-4} alquilo no sustituido, y más especialmente un grupo metilo.

La reducción estereo selectiva de los compuestos de las fórmulas (2) o (4) emplean preferiblemente métodos de reducción química o microbiana, tal como hidrogenación, hidrogenación de transferencia, reducción de hidrido de metal o deshidrogenasas. Ejemplos de un proceso adecuado de hidrogenación tal como el descrito en Helv. Chim. Acta 69, 803, 1986 (incorporado aquí a modo de referencia) incluyen el uso de entre 0,01 y 10% (p/p) de catalizadores tales como platino, paladio o rodio en soportes heterogéneos tales como carbono, alúmina, sílice usando hidrógeno molecular a entre 1 y 10 bar en un solvente tal como metanol, etanol, t-butanol, dimetilformamida, t-butilmetiléter, tolueno o hexano. Alternativamente se pueden usar catalizadores de hidrogenación homogéneos tales como aquellos descritos en EP0583171 (incorporada aquí a modo de referencia).

12

95
95

Ejemplos de adecuados procesos de hidrogenación de transferencia química incluyen aquellos descritos en Zassinovich, Mestroni y Gladiali, Chem. Rev. 1992, 92, 1051 (incorporados aquí a modo de referencia) o por Fuji y otros en J. Am. Chem. Soc. 118, 2521, 1996 (incorporados aquí a modo de referencia). Preferidos procesos de hidrogenación de transferencia química emplean complejos chiral ligados de metales de transición, tales como rutenio o rodio, especialmente complejos chiral ligados de diamina neutrales aromáticos de rutenio. Preferiblemente, dicha hidrogenación de transferencia química emplea un ácido, especialmente una sal de formato tal como formato de trietilamonio, como la fuente de hidrógeno.

Se pueden usar reactivos de hidruro de metal tal como aquellos descritos en Tet.1993, 1997, Tet. Asymm. 1990,1, 307, (incorporado aquí a modo de referencia), o J. Am. Chem. Soc. 1998, 110, 3560 (incorporado aquí a modo de referencia).

Ejemplos de adecuadas reducciones microbianas incluyen contactar el compuesto de fórmula (2) o (4) con un organismo que posee las propiedades de un microorganismo seleccionado a partir de Beauveria preferiblemente Beauveria bassiana, Pichia preferiblemente Pichia angusta o Pichia pastoris, trehalophila, haplophila o membranefaciens, Candida preferiblemente Candida humicola, solani, guillermundii, diddenssiae o friedrichii, Kluyveromyces preferiblemente Kluyveromyces drosophilarum, o Torulaspora, preferiblemente Torulaspora hansenii. La reducción puede lograrse contactando los compuestos de las fórmulas (2) o (4) con una enzima extractada de los siguientes microorganismos. Más preferiblemente, los compuestos de fórmulas (2) o (4) son contactados con un microorganismo seleccionado de Pichia angusta, Pichia pastoris,

Candida guilliermondii, *Saccharomyces carlsbergensis*, *Pichia trehalophila*, *Kluyveromyces fragilis* y *Torulospora hanseni*, o un extracto de los siguientes organismos.

La invención preferiblemente comprende la producción de un compuesto de fórmula (3) reduciendo selectivamente un compuesto de fórmula (2) usando células completas de o extractos de los microorganismos anteriormente mencionados, preferiblemente *Pichia angusta*, *Pichia pastoris*, *Candida guilliermondii*, *Saccharomyces carlsbergensis*, *Pichia trehalophila*, *Kluyveromyces fragilis* y *Torulospora hanseni*.

La invención se lleva a cabo más preferiblemente usando células completas de los organismos puesto que evita la necesidad de separar la enzima deseada y proporciona co-factores para la reacción.

Cualquiera de las especies de arriba puede usarse pero en muchas modalidades, se ha encontrado que altas conversiones y alta selectividad pueden lograrse mediante el uso de la enzima o las células completas de *Pichia angusta*.

En general un co-factor, normalmente NAD(P)H (nicotinamida adenina di-nucleótido o nicotinamida adenina di-nucleótido fosfato) y un sistema para regenerar el cofactor, por ejemplo glucosa y glucosa deshidrogenasa, se usan con las enzimas para dirigir la reacción. Como adecuados co-factores y mecanismos de reducción están presentes en las células completas se prefiere usar las células completas en un medio nutriente que contiene preferiblemente una adecuada fuente de carbono, que puede incluir uno o más de lo siguiente: un azúcar, por ejemplo,

22

97
9A

maltosa, sacarosa o preferiblemente glucosa, un poliol por ejemplo, glicerol o sorbitol, ácido cítrico, o un alcohol inferior, por ejemplo metanol o etanol.

Si las células completas pretenden crecer durante la reacción de fuentes de nitrógeno y fósforo y elementos de trazas pueden estar presentes en el medio. Estos pueden ser aquellos normalmente usados en el cultivo del organismo.

El proceso puede llevarse a cabo agregando un compuesto de fórmula (2) o (4) a un cultivo del organismo que crece en un medio capaz de soportar el crecimiento a una suspensión de las células vivas en un medio que contiene preferiblemente una fuente de carbono pero que falla en uno o más nutrientes necesarios para el crecimiento. Las células muertas pueden también usarse teniendo en cuenta que las necesarias enzimas y co-factores están presentes; si es necesario ellos pueden agregarse a las células muertas.

Si se desea las células pueden ser inmovilizadas en un soporte que es contactado con un compuesto de fórmula (2) o (4) preferiblemente en presencia de una adecuada fuente de carbono como se describió previamente.

El pH es adecuadamente 3,5 a 9, por ejemplo 4 a 9, preferiblemente por lo menos 6,5 y más preferiblemente por lo menos 5,5. Muy adecuadamente un pH de 4 a 5 se usó. El proceso puede adecuadamente llevarse a cabo a una temperatura de 10 a 50°C, preferiblemente 20 a 40°C y más preferiblemente 25 a 35°C. Se prefiere operar bajo condiciones aeróbicas si células completas vivas de los organismos anteriormente

7

mencionados están presentes. Una velocidad de aeración equivalente a 0,01 a 1,0 volúmenes de aire medida a temperatura y presión estándares por volumen del medio de cultivo por minuto se emplea adecuadamente a las anteriormente mencionadas condiciones de pH y temperatura pero se apreciará que es posible considerable variación. Similares condiciones de pH, temperatura y aeración pueden usarse durante el crecimiento de los organismos si se lleva a cabo separadamente del proceso.

Enzimas purificadas pueden aislarse mediante medios conocidos adecuadamente por centrifugación de una suspensión de células desintegradas y separando una solución clara de desechos, separando la deseada enzima de la solución por ejemplo mediante cromatografía de intercambio de iones adecuadamente con levigado a partir de la columna con líquido de resistencia iónica incrementada y/o por precipitación selectiva mediante la adición de un material iónico, por ejemplo sulfato de amonio. Dichas operaciones pueden repetirse si se desea para mejorar la pureza.

La reducción microbiana de los compuestos de fórmula (2) o (4) se prefiere particularmente, y este proceso forma un segundo aspecto de la presente invención.

En la esterificación de los compuestos de fórmula (2) o (3) se prefiere transesterificar con otro éster, el cual está presente en por lo menos mole equivalencia de mol con respecto al alcohol y es adecuadamente un éster de vinilo (como el producto colateral, el acetaldehído no está involucrado en una reacción posterior). Alternativamente un anhídrido tal como anhídrido acético o anhídrido trifluoroacético, o un éster tal como etilacetato o un éster fluorinado tal

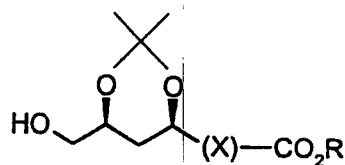
como trifluoroetilacetato puede usarse. Se prefiere que la reacción de esterificación regioespecífica sea llevada a cabo en un solvente orgánico que contiene menos de 1% (p/p) de agua tal como acetonitrilo, etilacetato, tetrahidrofurano, tert-butilmetiléter, tolueno, butanona, pentanona o hexanona a una temperatura de preferiblemente 20 a 75°C, más preferiblemente 25 a 50°C. Los ésteres son preferiblemente ésteres de ácidos alcanóicos inferiores que tienen 2 a 8 átomos de carbono, o sus derivados sustituidos. Opcionalmente una atmósfera inerte puede emplearse, por ejemplo un flujo de nitrógeno puede pasarse a través de la solución.

Las enzimas pueden proporcionarse como tales o como células completas que las comprenden. Se prefiere que puedan ser inmovilizadas en forma tal de facilitar su separación del producto y, si se desea, reutilizadas.

Enzimas preferidas incluyen lipasas tales como lipasa pancreática Porcine, lipasa *Candida cylindracea*, lipasa *Pseudomonas fluorescens*, *Candida antarctica* fracción B tal como la disponible bajo la marca comercial Chirazyme L2, aquellas de *Humicola lanuginosa* por ejemplo que se vende bajo la Marca Comercial Lipolase o aquellas de *Pseudomonas* por ejemplo la que se vende bajo la Marca Comercial SAM II y más preferiblemente aquellas de *Candida antarctica*, por ejemplo la vendida bajo la Marca Comercial Chirazyme.

Los compuestos de fórmula (1) donde R' es CH₃, R es hidrocarbilo opcionalmente sustituido, X es -(CH₂)_n- y n es 1 a 4 forman un tercer aspecto de la presente invención. Preferiblemente, R es t-butil y más preferiblemente aún, X es -CH₂—.

Compuestos de fórmula (1) son intermediarios útiles para la preparación de compuestos farmacéuticos. Comúnmente, ellos se reaccionan con un grupo protector para 1,3 fracciones dihidroxi tal como 2,2-dimetoxipropano para formar una acetonida tal como se describió en Synthesis 1998, 1713. El grupo R'-(C=O)- puede entonces retirarse selectivamente mediante tratamiento con una solución alcohólica débilmente básica, por ejemplo, solución de K₂CO₃ como se describió en US 5,278,313 o una lipasa ya sea en solución acuosa, o en solución orgánica que contiene suficiente agua para soportar la hidrólisis, para formar un compuesto de fórmula (5):



Fórmula 5

Este proceso para la preparación de compuestos de fórmula (5) forma un cuarto aspecto de la presente invención.

Ejemplo 1

Preparación de (3R,5S) t-butil 3,5,6-trihidroxihexanoato.

A un frasco de fondo redondo agitado de 250ml se cargaron 20ml de acetonitrilo, 0,405g (0,662mmoles) de di-mu-clorobis[(p-cimeno)clororutenio (II)], y 0,492g (1,34mmoles) (1S,2S)-(+)-N(4-toluenosulfonil)-1,2-difeniletlenodiamina. La solución se desoxigenó esparciendo con nitrógeno y posteriormente manteniendo un trípode. Una solución desoxigenada de 26g (0,119mol) ópticamente pura (5S) t-butil 3-

queto-5,6-dihidroxihexanoato en 15ml acetonitrilo se cargó al recipiente de reacción y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. 65ml de una mezcla 5:2 (mol/mol) de ácido fórmico destilado y trietilamina se agregó entonces durante un periodo de 10 minutos y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. A esta solución 80ml de diclorometano y 120ml de bicarbonato de sodio saturado se agregaron lentamente. 70g de cloruro de amonio se cargó a la capa acusa y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se lavó dos veces más con 90ml de etilacetato, las fracciones orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se retiró para dar 21,1g de un aceite crudo que contiene principalmente (3R,5S) t-butil 3,5,6-trihidroxihexanoato. La relación de diastereomeros se determinó mediante $^{13}\text{CNMR}$ para ser 5.2:1 (3R:5S): (3S:5S). El material se usó crudo en la siguiente reacción pero puede purificarse mediante cromatografía de columna.

Preparación de (3R,5S) t-butil 6-acetoxi-3,5-dihidroxihexanoato.

A un frasco de fondo redondo de 1l agitado se cargó 700ml de tetrahidrofurano y 70,7g (0,32mol) de (3R,5S) t-butil 3,5,6-trihidroxihexanoato, 41 ml (0,46mol) vinilacetato y 6,3g de la lipasa soportada Chirazyme L2®. Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente la lipasa se retiró mediante tamizado y los volátiles se retiraron mediante destilación bajo vacío. La masa de aceite crudo fue de 78,7g y el principal componente se determinó como (3R,5S) t-butil 6-acetoxi-3,5-dihidroxihexanoato. Este material se usó directamente en la siguiente etapa.

Preparación de (4R,6S)-6-[(acetiloxi)metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4-ácido acético 1,1-dimetiletilester.

A un frasco de fondo redondo de 1 litro agitado se cargaron 78,7g (3R,5S) t-butil 6-acetoxi-3,5dihidroxihexanoato, 800ml de 2,2-dimetoxipropano y 5,7g p-tolueno ácido sulfónico. Después de 35 minutos la masa de reacción se concentró a la mitad de su volumen y 300ml de diclorometano y 300ml de 1M de bicarbonato de sodio se agregó. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó dos veces más con 150ml de etilacetato. Las fracciones orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio y los volátiles se retiraron mediante destilación bajo vacío. 92g de un aceite crudo se obtuvo. Esto se purificó primero pasando a través de una columna corta de sílice de destello y levigó con hexano y luego hexano: etilacetato 85:15 (v/v), y luego se cristalizó el material 3 veces a partir de hexano para dar 22,17g (4R,6S)-6-[(acetiloxi)metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4-ácido acético, 1,1dimetiletilester que mediante chiral GC se determinó como 99,9%de.

Preparación de (4R,6S)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4-ácido acético, 1,1dimetiletilester.

A un frasco de fondo redondo de 500ml agitado se cargaron 22,17g de (4R,6S)-6-[(acetiloxi)metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4-ácido acético, 1,1-dimetiletilester, 250ml de metanol y 5,05g de carbonato de potasio triturado. La reacción se agitó durante 35 minutos hasta que la hidrólisis fue completa, entonces el carbonato de potasio se retiró por tamizado, la masa de reacción se concentró y 150ml 5% (p/p) de salmuera y 150ml de tolueno se agregaron. La capa orgánica se separó y la acuosa se lavó dos veces más con 250ml de tolueno. Las capas orgánicas se combinaron, se

lavarón tres veces con 15% (p/p) de salmuera y el solvente se retiró mediante destilación por vacío para dar 17,78g de un aceite transparente, el cual se determinó ser >99% (4R,6S)-6-(hidroximetil]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4-ácido acético, 1,1-dimetilester.

Ejemplo 2

Preparación de (5S) tert-butil 6-acetoxi-5-hidroxi-3-queto hexanoato.

A un frasco de fondo redondo de 250ml agitado se cargaron 2,32g (0,0106moles) de (5S) tert-butil 5,6-dihidroxi-3-queto hexanoato, 40ml de tetrahidrofurano, 0,98ml (0,0106 moles) vinil acetato y 0,22g de la lipasa soportada Chirazyme L2 ®. Después de 20 minutos la lipasa se retiró por tamizado y los volátiles se retiraron por destilación bajo vacío, para dar 2,96g de un aceite crudo que se caracterizó por NMR como (5S) tert-butil 6-acetoxi-5-hidroxi-3-queto hexanoato.

Ejemplo 3

Preparación de (3R,5S) t-butil 3,5,6-trihidroxi hexanoato.

Pichia angusta NCYC R230 (depositado bajo las previsiones del Tratado de Budapest en May 18, 1995) creció en un Braun Biostat Q sistema multi-fermentador en el siguiente medio (por litro): glucosa 40 g; $MgSO_4$, 1.2 g; K_2SO_4 , 0,21 g; KH_2PO_4 , 0,69 g; H_3PO_4 (concentrado), 1 ml; extracto de levadura (Oxoid), 2 g; $FeSO_4 \cdot 7H_2O$, 0,05 g; anti-espuma (EEA 142 Foammaster), solución de elementos de trazas, 1 ml (esta solución contenía por litro $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, 0,02 g; $MnSO_4 \cdot 4H_2O$, 0,1 g; $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$, 0,1 g; $CaCO_3$, 1,8 g.

Cada uno de los 4 fermentadores se cargó con 250 ml de medio y esterilizó mediante autoclave. El pH se ajustó a 4,5 usando una solución 7 molar de hidróxido de amonio, la temperatura se estableció a 28°C, el flujo de aire se estableció a 300 ml/minuto y la velocidad del agitador se estableció a 1200 rpm. Los fermentadores se inocularon con células tomadas de placas de agar (2% agar) que comprende el mismo medio descrito arriba excepto porque la concentración de glucosa fue de 20 g/litro. Después de 22 horas de crecimiento en los fermentadores la reacción de bio-reducción se inició mediante la adición de (5S) t-butil 3-queto-5,6-dihidroxihexanoato; dos de los fermentadores se cargaron con 3,75 ml cada uno y los otros dos se cargaron con 5 ml cada uno.

La reacción se continuó durante adicionales 78 horas hasta el 100% de conversión del sustrato. Durante este periodo el cultivo se alimentó con una solución al 50% de glucosa a una velocidad de 1 a 3 gramos de glucosa/litro de cultivo/hora para mantener la viabilidad de las células y proporcionar una fuente de potencia de reducción. Las reacciones se terminaron mediante retiro de las células por centrifugación. A la recuperada célula libre de sobre nadante se agregó cloruro de sodio a una concentración final de 20% p/v y la mezcla se extrajo tres veces con un volumen igual de acetonitrilo. Los extractos de acetonitrilo en charcos se secaron con sulfato de sodio anhidro y el solvente se retiró bajo presión reducida en un evaporador rotativo (temperatura del baño de agua 45°C) para lograr un aceite viscoso amarillo pálido. La identidad del producto de cada reacción es confirmó como (3R,5S) t-butil 3,5,6-trihidroxihexanoato y el exceso diastereomérico de cada una de las muestras se da en la tabla de abajo

experimento	exceso diastereomérico (%)
1	99,6
2	99,6
3	99,4
4	99,6

Ejemplo 4

Preparación de (3R,5S) t-butil 3,5,6-trihidroxihexanoato.

Pichia angusta NCYC R320 (depositada bajo las previsiones del Tratado de Budapest en Mayo 18, 1995) creció en un sistema multi-fermentador Braun Biostat Q en el siguiente medio (que contiene, por litro): glucosa, 20 g; sulfato de amonio, 10 g; extracto de levadura (Oxoid), 2 g; $MgSO_4 \cdot 7H_2O$, 1,2 g; KH_2PO_4 , 0,69 g; K_2SO_4 , 0,21 g; $FeSO_4 \cdot 7H_2O$, 0,05 g; H_3PO_4 (concentrado), 1 ml; EEA 142 anti-espuma "foammaster", 0,5 ml; solución de elementos de trazas, 1 ml (esta solución contenía por litro $Ca(CH_3CO_2)_2$, 2,85g; $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$, 0,1 g; $MnSO_4 \cdot H_2O$ 0,075 g $CUSO_4 \cdot 5H_2O$, 0,02 g; ácido sulfúrico (concentrado), 1 ml).

Un fermentador se cargó con 250 ml de medio y se esterilizó mediante autoclave. El pH se ajustó a 5,0 usando una solución 2 molar de hidróxido de sodio. La temperatura se estableció a 28°C, el flujo de aire se estableció a 250 ml minuto⁻¹ y la velocidad del agitador se estableció a 1 200 rpm. El fermentador se inoculó con 2,5ml de una suspensión de células en agua estéril desionizada preparada de una placa de agar de Pichia angusta NCYC R320. Después de 17 horas se inició en crecimiento de bio-reducción mediante la adición de 6,36g 5(S) t-butil 3-quet-5,6-dihidroxihexanoato como una solución acuosa. En el mismo momento una glucosa se inició una alimentación al fermentador a una velocidad de 2g

31

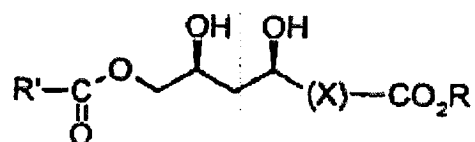
~~106~~
106

de glucosa $L^{-1} h^{-1}$. La reacción se continuó durante adicionales 78 horas en cuyo punto se ha logrado 96% de conversión del sustrato. El material de partida y el producto se detectaron por HPLC (columna Hichrom S5 CN-250A, temperatura $35^{\circ}C$, fase móvil: acetonitrilo acuoso TFA (0,1%) 95:5, rata de flujo 1 ml minuto^{-1} , volumen de inyección 5 ml, detector de índice refractivo). La reacción se terminó mediante el retiro de células centrifugando a $4\,000 \times g$ por 20 minutos. El pH del sobre nadante libre de células recuperado se ajustó a 7,5 usando 2M de NaOH. $MgSO_4 \cdot 1,6H_2O$ (15 % p/v basado en anhidro) se disolvió en el sobre nadante libre de células y la solución resultante se extrajo dos veces con un igual volumen de 2-pentanona. Las fases solventes se recogieron y el solvente se retiró bajo presión reducida en una evaporador rotativo a $45^{\circ}C$ logrando un aceite viscoso naranja. Este se volvió a disolver en 50 ml seco, se destiló 2-pentanona y nuevamente el solvente se retiró mediante evaporación rotativa para lograr t-butil 3,5,6-trihidroxihexanoato (5,08 g, 80 % obtenido aislado). El exceso diastereomérico se determinó como sigue; una muestra de t-butil 3,5,6-trihidroxihexanoato (30 mg) se derivó mediante la reacción durante por lo menos 10 minutos a temperatura ambiente en un exceso de anhídrido trifluoroacético, el exceso de anhídrido se retiró bajo una corriente de nitrógeno seco y el aceite residual se diluyó con diclorometano (1 ml). La muestra se analizó usando Chiralcel Dex CB columna (25 metros) a una temperatura de $140^{\circ}C$ (isoterma). Los diastereómeros se levigaron a 14,4 minutos (3R,5S diastereómeros) y 15,7 minutos (3S,5S diastereómeros). El exceso diastereomérico de la muestra se encontró mediante este método como de 99,7%.

32

REIVINDICACIONES

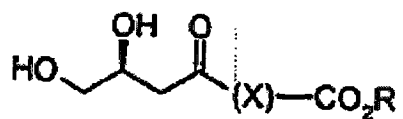
1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (1)



Fórmula 1

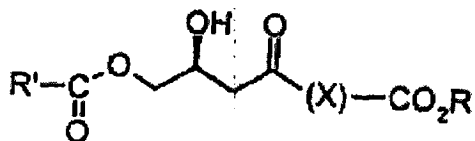
Que comprende

- a) la esterificación de un compuesto de fórmula (2)



Fórmula 2

en presencia de un compuesto de fórmula $\text{R}''-\text{O}-\text{COR}'$ y una enzima lipasa o hidrolasa para formar así el compuesto de fórmula (4), y



Fórmula 4

- d) la reducción estereo selectiva de un compuesto de fórmula (4) para producir un compuesto de fórmula (1)

donde

X representa un grupo enlazante hidrocarbilo opcionalmente sustituido

R y R'' representan cada uno independientemente un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido, y

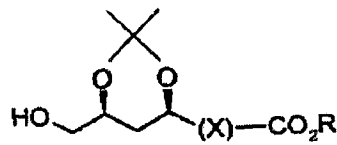
R' representa un hidrocarbilo opcionalmente sustituido, preferiblemente un grupo alquilo opcionalmente sustituido.

33

408
108

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde X representa un grupo de fórmula $-\text{CH}_2-$.
3. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde R" representa un grupo vinilo o isopropenilo.
4. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde R' representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido o no sustituido.
5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4, donde R' representa un grupo metilo.
6. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde los compuestos de fórmulas (2) o (4) se reducen por contacto con un organismo que posee las propiedades de un microorganismo seleccionado de *Beauveria*, *Pichia*, *Candida*, *Kluyveromyces* o *Torulaspora* genera o una enzima extractada de allí.
7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6, donde los compuestos de fórmulas (2) o (4) se reduce por contacto con un organismo seleccionado a partir del grupo que consiste de *Pichia angusta*, *Pichia pastoris*, *Candida guilliermondii*, *Saccharomyces carlsbergensis*, *Pichia trehalophila*, *Kluyveromyces drosopliarum* y *Torulospira hansenii*, o una enzima extractada de allí.
8. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 o 7, donde se emplean células completas.
9. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6, 7 o 8, donde los compuestos de fórmulas (2) o (4) se reducen a un pH de desde 4 a 5.
10. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde los compuestos de fórmulas (2) o (3) se esterifican en presencia de una enzima seleccionada a partir del grupo que consiste de lipasa pancreática Porcine, lipasa *Candida cylindracea*, lipasa *Pseudomonas fluorescens*, *Candida antarctica* fracción B y lipasa de *Humicola lanuginosa*.
11. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde el compuesto de fórmula $\text{R}''\text{O}-\text{COR}'$ es vinilacetato.
12. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (5)

34



Formula 5

que comprende:

- preparar un compuesto de fórmula (1) mediante un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente;
- reaccionar el compuesto de fórmula (1) con 2,2-dimetoxipropano para formar una acetona; y
- retirar el grupo $\text{R}'-(\text{C}=\text{O})-$; donde

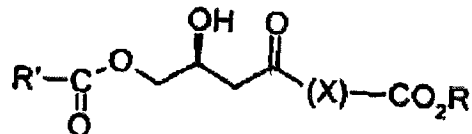
X representa un grupo de enlace de hidrocarbilo opcionalmente sustituido

R representa un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido, y

R' representa un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido, preferiblemente un grupo alquilo opcionalmente sustituido.

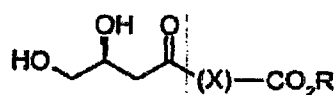
13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 12, donde el $\text{R}'-(\text{C}=\text{O})-$ se retira mediante tratamiento con una solución alcohólica básica.

14. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (4)



Fórmula 4

que comprende la esterificación de un compuesto de fórmula (2)



Fórmula 2

en presencia de un compuesto de fórmula $\text{R}''-\text{O}-\text{COR}'$ y una enzima lipasa o hidrolasa par formar así el compuesto de fórmula (4);

donde

X representa un grupo enlazante de hidrocarbilo opcionalmente sustituido

31

R y R" representan cada uno independientemente un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido, y

R' representa un hidrocarbilo opcionalmente sustituido, preferiblemente un grupo alquilo opcionalmente sustituido.

15. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 17, donde R' es CH₃, R es t-butil y X es -CH₂-.

16. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 o 15, donde R" es un grupo vinilo o isopropenilo.

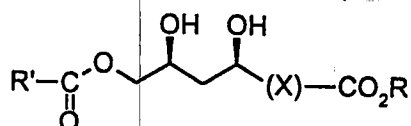
17. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, donde la enzima se selecciona a partir del grupo que consiste de lipasa pancreática Porcine, lipasa Candida cylindracea, lipasa Pseudomonas fluorescens, Candida antarctica fracción B y lipasa de Humicola lanuginosa.

36 20 111

EXTRACTO

PROCESO FOR LA PREPARACIÓN DE ÉSTERES DIHIDROXI Y
SUS DERIVADOS

Se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (1)



Fórmula 1

donde R y R' representan grupos hidrocarbilo opcionalmente sustituidos y X representa un grupo enlazante de hidrocarbilo. El proceso comprende ya sea la reducción estereo selectiva del grupo queto en un precursor queto dihidroxi seguido por la esterificación selectiva de un hidroxilo primario, o la esterificación selectiva de un hidroxilo primario de un precursor queto dihidroxi seguido por la reducción estereo selectiva del grupo queto.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

To:

REVELL, Christopher
Avecia Limited
Intellectual Property Group
Hexagon House, P.O. Box 42
Manchester M9 8ZS
GRANDE BRETAGNE

Date of mailing
(day/month/year)

15/01/2002

Applicant's or agent's file reference

SMC 60423/WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/GB 01/01915

International filing date (day/month/year)

01/05/2001

Priority date (day/month/year)

09/05/2000

Applicant

AVECIA LIMITED et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

VELEZ M

Tel. (+49-89) 2399 2828



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference SMC 60423/WO	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/GB 01/ 01915	International filing date (day/month/year) 01/05/2001	Priority date (day/month/year) 09/05/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12P7/62		
Applicant AVECIA LIMITED et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>2</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consists of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 19/11/2001	Date of completion of this report 10/01/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer COUCKE A O M Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (July 1998)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

39
114
Internation application No. PCT/GB 01/01915

I. Basis of report

1. The basis of international preliminary examination report is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

2. The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been and will not be the subject of the international preliminary examination (Article 34 (4) (a) (i) (ii) PCT; see also international search report) in respect of:

- 2.1 Applications having an unnecessary plurality of independent claims (generally not more than 1 independent claim in the same category is necessary; Article 6 PCT);

- 2.2 unsearched subject-matter (Article 17 (2) (a), Rule 66.1 (e) PCT).

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

3. To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out (Article 35 (2) and (3) (b) and Rule 70.7 and 70.8 (ii) PCT):

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as claimed in the independent claims meets the criteria mentioned in Article 33 (1) PCT, i.e. it appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

PATENT COOPERATION TREATY

WO 01/85975
PCT/GB01/01915

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

REVELL, Christopher
Avecia Limited
Intellectual Property Group
Hexagon House, P.O. Box 42
Blackley
Manchester M9 8ZS
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year) 15 November 2001 (15.11.01)		IMPORTANT NOTICE	
Applicant's or agent's file reference SMC 60423/WO			
International application No. PCT/GB01/01915	International filing date (day/month/year) 01 May 2001 (01.05.01)	Priority date (day/month/year) 09 May 2000 (09.05.00)	
Applicant AVECIA LIMITED et al			

1. Notice is hereby given that the International Bureau has **communicated**, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:
KP, KR, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EA, EE, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OA, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ,

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 15 November 2001 (15.11.01) under No. WO 01/85975

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and the PCT Applicant's Guide, Volume II.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer J. Zahra Telephone No. (41-22) 338.91.11
--	---

DOCUMENT OF ASSIGNMENT OF PATENT APPLICATION

ASSIGNMENT

The Undersigned AVECIA LIMITED

acting as Applicant

of the invention entitled: PROCESS FOR THE
PREPARATION OF DIHYDROXY ESTERS AND
DERIVATIVES THEREOF

Colombian Patent Appln. No. 02 101 332

with domicile in P.O. Box 42, Hexagon House,
Blackley, Manchester M9 8ZS, United Kingdom

hereby declares that it assigns all rights of
ownership as well as all rights and privileges
relating thereto without exception over the
following patent application in Colombia:

PROCESS FOR THE PREPARATION OF
DIHYDROXY ESTERS AND DERIVATIVES
THEREOF

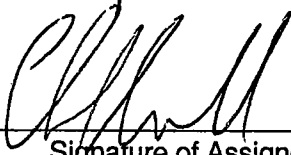
Colombian Patent Appln. No. 02 101 332

to AstraZeneca UK Limited

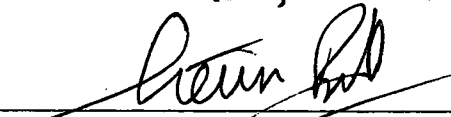
domiciled in 15 Stanhope Gate, London, W1K
1LN, England

The assignor and the assignee sign this
document as proof of their acceptance of the
assignment.

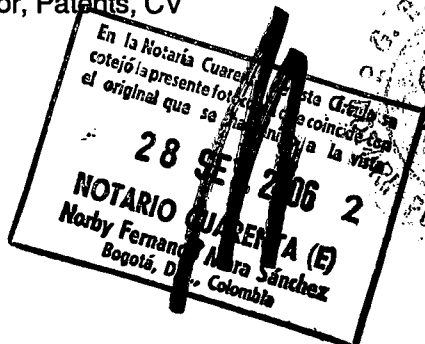
Given and signed on the 06th day of July
of 2004



Signature of Assignor
CHRISTOPHER REVELL, AUTHORIZED SIGNATORY



Signature of Assignee
Kevin Bill
Director, Patents, CV



DOCUMENTO DE TRASPASO DE SOLICITUD DE PATENTE

CESION

El(los) Suscrito(s) AVECIA LIMITED

en calidad de Solicitante

de la invención titulada: PROCESO PARA LA
PREPARACIÓN DE ÉSTERES DIHIDROXI Y
SUS
DERIVADOS

Solicitud de Patente No. 02 101 332

con domicilio en P.O. Box 42, Hexagon
House, Blackley, Manchester M9 8ZS, Reino
Unido

declara por el presente documento que cede
todos los derechos de propiedad que le
correspondan, así como las prerrogativas, sin
excepción alguna, sobre la siguiente solicitud de
patente en Colombia:

PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE
ÉSTERES DIHIDROXI Y SUS DERIVADOS

Solicitud de Patente No. 02 101 332

a AstraZeneca UK Limited

domiciliada 15 Stanhope Gate, London, W1K
1LN, Inglaterra

El cedente y el cesionario firman este
documento como prueba de su aceptación de la
cesión.

Dado y firmado a los _____ días del mes de
de 200_

Firma del Cedente

Firma del Cesionario



123517

47631

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 24 day of August 2004 of personally appeared before me

CHRISTOPHER PERSE to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

Authorized Signatory of AstraZeneca UK Limited Avecia Limited

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Assignment document: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of United Kingdom under date of 11 March 1999

and that he (she) who grants the present Assignment document is its Representative.

[Signature]

Notary Public (Seal)

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

On this day of of personally appeared before me

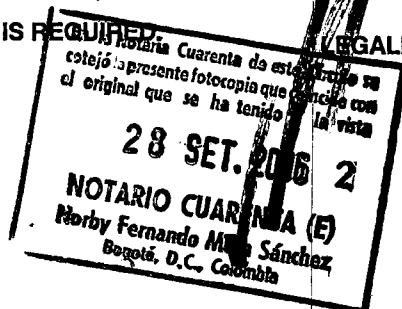
Kelvin B. II

who is (are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

[Signature]

Notary Public (Seal)

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

101381/CO

Hoy de personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de AstraZeneca UK Limited

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este documento de Cesión; que el sello estampado por él al pie de tal cesión, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de con fecha

y que quien confiere el presente documento de cesión es su representante.

GAVIN RICHARD BUSHELL
NOTARY PUBLIC
Ship Canal House
King Street Manchester M2 4WB

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

Hoy de de compareció(eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

173577

118
115
47

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **G R Bushell**
a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **10 September 2004**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G509894**

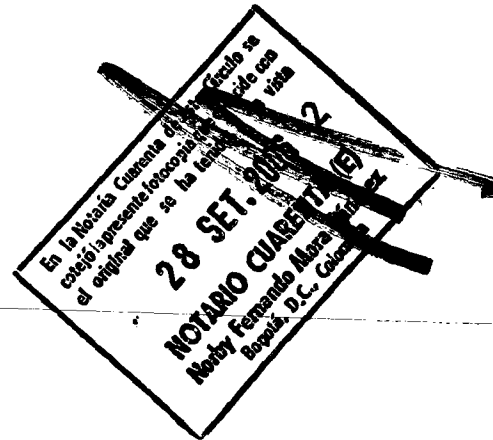
9. Stamp:
timbre

10. Signature: **J. Johnson**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



32396

44

119
119

1. C

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by David Simon
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 22 November 2002

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No G062433

9. Stamp:
timbre:

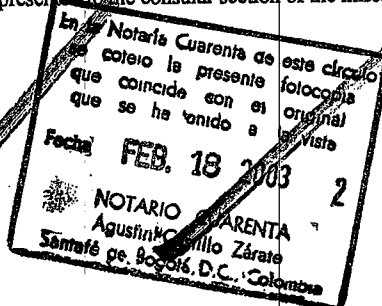
10. Signature: J. Ireland

SARAH O'DONOGHUE



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



32396

41
120
20

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

Has been signed by **G R Bushell**
a été signé par

Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

at London/à Londres

Certified/Attesté
6. the/le 22 November 2002

by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

Number/sous No **G062430**

Stamp:
timbre:

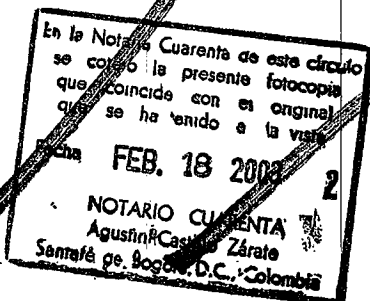
10. Signature: **S. Ireland**

SARAH O'DONOGHUE



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

This document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



BRIGARD & CASTRO
SANTAFE DE BOGOTA - COLOMBIA

SNC 60428/007

89330

121
121

DOCUMENT OF ASSIGNMENT OF PATENT APPLICATION

ASSIGNMENT

The Undersigned: Robert Antony Holt

Acting as: inventors

Of:

Avecia Limited

With domicile in: P.O. Box 2, Belasis Avenue,
Billingham, TS23 1YN
United Kingdom.

I hereby declares that it assigns all rights of ownership as well as all rights and privileges relating thereto without exception over the following patent application in Colombia:

Colombian Patent Appln. No. 02 101 332

Entitled: Process for the preparation of dihydroxy esters and derivatives thereof

Of: Avecia Limited

Domiciled in: P.O. Box 42, Hexagon House
Blackley, Manchester,
M9 8ZS, United Kingdom

The assignor and the assignee sign this document as proof of their acceptance of the assignment.

Given and signed on the 22nd day
of October of 2002

Robert Antony Holt

Signature of assignor

Citerny

Signature of assignee

DOCUMENTO DE TRASPASO DE SOLICITUD DE PATENTE

CESION

Los suscritos:

En calidad de: inventores

De:

Con domicilio en:

declara por el presente documento que cede todos los derechos de propiedad que le correspondan, así como las prerrogativas, sin excepción alguna, sobre la siguiente solicitud de Patente en Colombia:

A:

Domiciliada en:

El cedente y el cesionario firman este documento como prueba de su aceptación de la cesión.

Dado y firmado a los _____ días del mes de
De 200

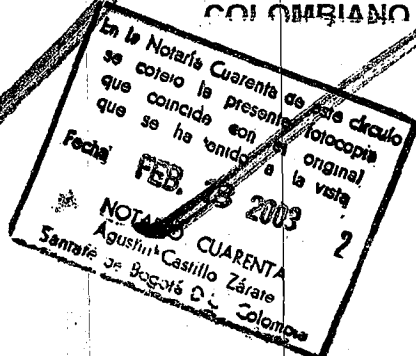
Firma del cedente

Firma del cesionario

LEGALIZATION BY COLOMBIAN CONSUL IS REQUIRED

LEGALIZACION ANTE CONSULADO COLOMBIANO ES REQUERIDA

CONSULADO



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
Personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de:

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir esta cesión; que el sello estampado por él al pie de tal cesión, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere la presente cesión es su representante.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 14 day of November of 2002
Personally appeared before me
GAIL TERRY

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

Authorized Attorney

of: Aveco Limited

Which is legally constituted for a term not yet expired that deponent is authorized by said Company to confer this assignment: that the seal affixed hereunto by " " deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of United Kingdom
Under date of 14th November 2002

And that he (she) who grants the present assignment is its Representative.

CR Bushell

Notario Público (sello)

Notary Public (Seal)
GAVIN RICHARD BUSHELL
NOTARY PUBLIC
Ship Canal House
King Street Manchester M2 4WB

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

Hoy de
compareció(eron) ante mí

A quien (es) conozco y me consta que es (son) persona(s) firmante(s) del documento, que quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

On this 22nd day of October of 2002
Personally appeared before me

Roberto Antonio Hen

Who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notario Público (sello)

Notary Public (Seal)

LEGALIZACIÓN ANTE CONSULADO COLOMBIANO
ES REQUERIDA

D. SIMON Notary Public
Stokeley North Yorkshire
LEGALIZATION BY COLUMBIAN CONSUL IS
REQUIRED England

47
122

1.

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **G R Bushell**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le **22 November 2002**
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G062429**

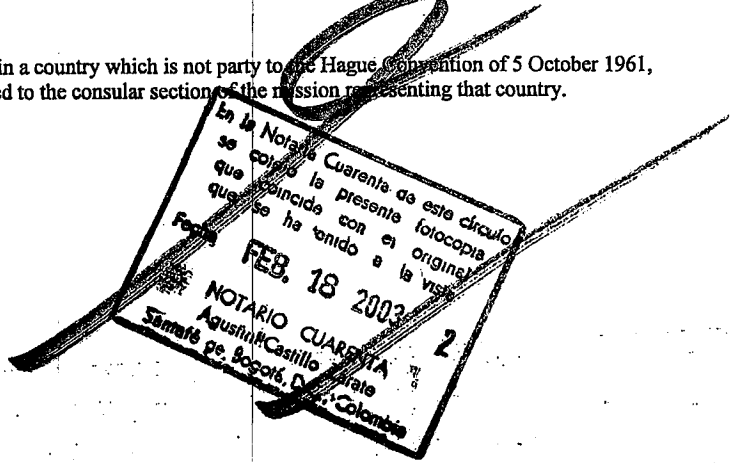
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **SARAH O'DONOGHUE**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



48

123
123

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **David Simon**
a été signé par

1. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

at London/à Londres

Certified/Attesté
6. the/le 22 November 2002

by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

Number/sous No **G062432**

Stamp:
timbre:

10. Signature: ~~J. H. H. H.~~

SARAH O'DONOGHUE

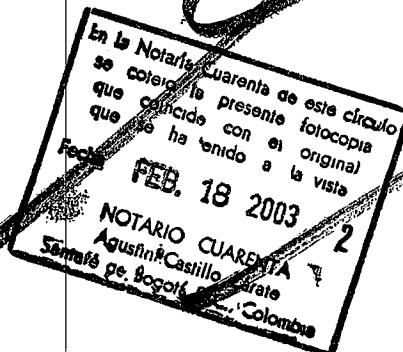
[Handwritten signature]



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

Document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

CONSULADO



BRIGARD & CASTRO
SANTAFE DE BOGOTA - COLOMBIA

SNC 604231607

124

89330 124

DOCUMENT OF ASSIGNMENT OF PATENT APPLICATION

ASSIGNMENT

The Undersigned: Christopher David Reeve

Acting as: inventors

Of: Avecia Limited

With domicile in: P.O. Box 2, Belasis Avenue,
Billingham, TS23 1YN,
United Kingdom

Hereby declares that it assigns all rights of ownership as well as all rights and privileges relating thereto without exception over the following Patent application in Colombia:

Colombian Patent Appln. No. 02 101 332

Entitled: PROCESS FOR THE PREPARATION OF DIHYDROXY ESTERS AND DERIVATIVES THEREOF

To: Avecia Limited

Domiciled in: P.O. Box 42, Hexagon House,
Blackley, Manchester
M9 8ZS, United Kingdom

The assignor and the assignee sign this document as proof of their acceptance of the assignment.

Given and signed on the 22nd day
of December of 2002

Christopher David Reeve

Signature of assignor

C. Terry

Signature of assignee

DOCUMENTO DE TRASPASO DE SOLICITUD DE PATENTE

CESION

Los suscritos:

En calidad de: inventores

De:

Con domicilio en:

declara por el presente documento que cede todos los derechos de propiedad que le correspondan, así como las prerrogativas, sin excepción alguna, sobre la siguiente solicitud de Patente en Colombia:

A:

Domiciliada en:

El cedente y el cesionario firman este documento como prueba de su aceptación de la cesión.

Dado y firmado a los _____ días del mes de _____
De 200

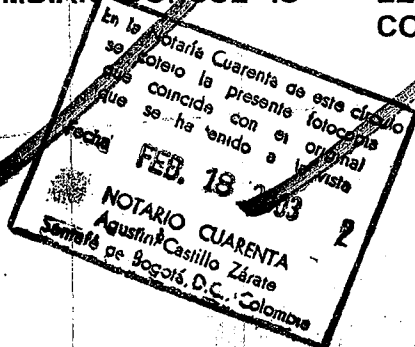
Firma del cedente

Firma del cesionario

LEGALIZATION BY COLOMBIAN CONSUL IS REQUIRED

LEGALIZACION ANTE CONSULADO COLOMBIANO ES REQUERIDA

CONSULADO



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
Personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de:

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir esta cesión; que el sello estampado por él al pie de tal cesión, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere la presente cesión es su representante.

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

Hoy de de
compareció(eron) ante mí

A quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento, precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACIÓN ANTE CONSULADO COLOMBIANO
ES REQUERIDA

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 14th day of November of 2002
Personally appeared before me
GAIL TERRY

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

Authorized Attorney

of: Arecia Limited

Which is legally constituted for a term not yet expired that deponent is authorized by said Company to confer this assignment: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of United Kingdom
Under date of 14th November 2002

And that he (she) who grants the present assignment is its Representative.

CR Fushley

Notary Public (Seal)

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

On this 22nd day of June of 2002
Personally appeared before me

CHRISTOPHER JORDAN RIVERA

Who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein

Notary Public (Seal)

D. SIMON Notary Public

LEGALIZATION BY COLOMBIAN CONSUL IS

REQUIRED

STAMPED BY COLOMBIAN CONSUL

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We) ASTRAZENECA UK LIMITED

domiciliado(s) en

domiciled in 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN
England

Nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.**

Hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.**

de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseññas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus rórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages: claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures: and in other actions or similar proceedings.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

To that effect they are hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kind of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.**

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.**

domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Otorgado y firmado en

Granted and signed in Macclesfield, Cheshire,
England

hoy de de 200_

this day of July 200_

Firma

Signature

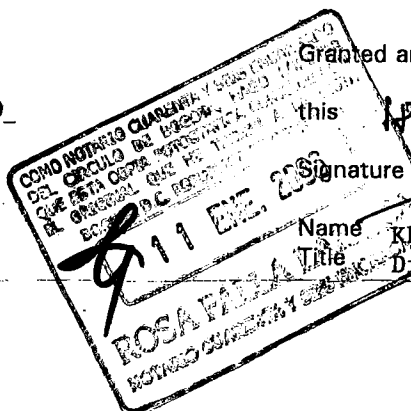
Nombre

Name

Cargo

Title

Director, IP Services



120816

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

Hoy de de , compareció(eron)
ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 18th day of July 2003 of
personally appeared before me

KEVIN BILL
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

of ATTORNEY of
ASTRAZENECA UK LIMITED

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer -this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that purpose for which this instrument is granted included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of
under date of

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Notary Public (Seal)

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

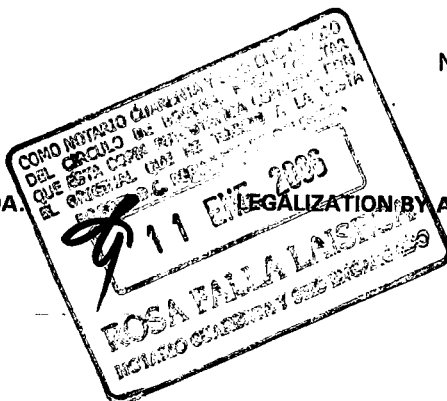
On this day of of
personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Seal)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.



J2
+27
127

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **J B Hodgson**
a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **13 February 2004**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G346692**

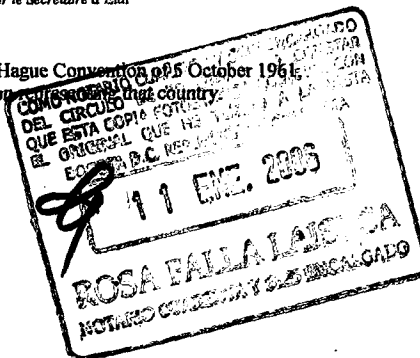
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **W. Glass**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission in that country.



128
128

TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL del poder otorgado por **ASTRAZENECA UK LIMITED**,
domiciliada en 15 Stanhope Gate, Londres, W1K 1LN, Inglaterra.

APOSTILLA
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento público

2. ha sido firmado por **J B Hodgson**

3. actuando en capacidad de **Notario Público**

4. lleva el sello de **dicho Notario Público**

CERTIFICADO

5. en Londres

6. el 13 de Febrero de 2004

7. por El Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos Extranjeros y
de la Comunidad

8. No. **G346692**

9. Sello

10. Firma: **W. Glass**

Si este documento ha de usarse en un país que no es parte del Convenio de La
Haya del 5 de Octubre de 1961, debe ser presentado a la sección consular de la
misión que representa a ese país.





GAVIRIA

ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURIA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCION

Indicativo 5562241
Serial

Datos de la oficina de registro													
Clase de oficina:		Registraduría	Notaría	☒	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policía	Código	9795				
País - Departamento - Municipio - Corregimiento o/o Inspección de Policía													
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.					NOTARIA 32.								
Datos del inscrito													
Apellidos y nombres completos													
CASTRO DUQUE RAMIRO													
Documento de identificación (Clase y número)					Sexo (en Letras)								
C.C. No. 170322 DE BOGOTA					MASCULINO								
Datos de la defunción													
Lugar de la Defunción: País - Departamento - Municipio - Corregimiento o/o Inspección de Policía													
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.													
Fecha de la defunción			Hora		Número de certificado de defunción								
Año	2	0	0	4	Mes	1	0	Día	3	0	04:10 PM	A-	2094375
Presunción de muerte													
Juzgado que profiere la sentencia					Fecha de la sentencia								
Documento presentado					Nombre y cargo del funcionario								
Autorización Judicial ☐ Certificado Médico ☒					ANDRES DIAZ CAMPOS.- R.M. No. 79982662								
Datos del denunciante													
Apellidos y nombres completos													
EDGAR DAVID REGINO II.													
Documentos de identificación (Clase y número)					Firma								
C.C. No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA													
Primer testigo													
Apellidos y nombres completos													
Documentos de identificación (Clase y número)					Firma								
Segundo testigo													
Apellidos y nombres completos													
Documentos de identificación (Clase y número)					Firma								
Fecha de inscripción					Nombre y firma del funcionario que autoriza								
Año	2	0	0	4	Mes	11		Día	0	2	BLANCA REYES RESTREPO NOTARIA		
PADRES: ALFON SO CASTRO MERCEDES DUQUE.													
ESPACIO PARA NOTAS													

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

NOTARIA 32

DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

Germán Eleázar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICO QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número: 5562241
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy: 05 NOV. 2004

NELSON FLORES C.
SECRETARIO DELEGADO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., (10 de enero 2008)

Abogado
Juan Pablo Cadena Sarmiento
(Apoderado)
Solicitante: ASTRAZENECA UK LIMITED.

ASUNTO	Radicación	02-101332
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	841
	Folios	005

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

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

No. Sol. Internacional	PCT/GB01/01915
Fecha de Presentación Internat.	15 de Noviembre 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. | <u>Descripción:</u> | Folios: 5 a 19 |
| 1.2. | <u>Reivindicaciones:</u> | Folios: 20 a 25 (capítulo reivindicatorio original)
Folios: 16 a 21 y Folios: 107 a 110 (capítulo reivindicatorio modificado) |
| 1.3. | <u>Prioridad:</u> | 9 de Mayo del 2000, Reino Unido, No. solicitud 0011120.3 |
| 1.6 | <u>Respuesta del solicitante:</u> | Folios: 57 a 58. |

2. Modificaciones no aceptadas (artículo 34 D.486 y art. 22 Tratado PCT)

El solicitante presentó una solicitud divisional con el objeto de subsanar la falta de unidad de invención pero la división que realizó de la materia objeto de la solicitud, continúa con falta de unidad de invención ya que dividió la materia teniendo en cuenta los procesos de síntesis para los compuestos de fórmula (1) y los compuestos de fórmula (5). De esta manera, tanto en las modificaciones realizadas a la solicitud original así como en la solicitud divisional se están involucrando los compuestos de fórmula (5); los cuales no son objeto de la

solicitud; por lo tanto, las modificaciones realizadas a la solicitud continúan presentando problemas de Unidad de Invención por no haberse realizado una adecuada división de la materia. De esta manera tales modificaciones no se aceptan y el presente concepto se basa en el capítulo reivindicatorio presentando originalmente.

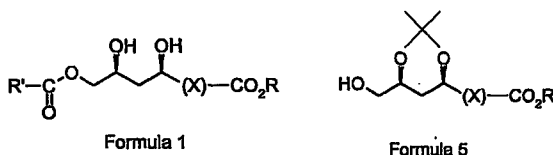
3. Análisis de la Prioridad

Al comparar el contenido de la materia que el solicitante reclama como prioridad con respecto a la materia que se encuentra en la solicitud se encuentra que esta coincide, por lo tanto la prioridad reclamada se acepta.

4. Objeto de la invención

- *Título de la solicitud: "Proceso para la preparación de ésteres dihidroxi y sus derivados".*

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:



Reivindicaciones 1– 11: Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (1) que comprende ya sea: a) la reducción estero selectiva de un compuesto de fórmula (2) para producir un compuesto de fórmula (3) b) esterificación del compuesto de fórmula (3) en presencia de un compuesto de fórmula $R''-O-CO-R'$ y una enzima lipasa o hidrolasa para formar así el compuesto de fórmula (1) o c) esterificación de un compuesto de fórmula (2) en presencia de un compuesto de fórmula $R''-O-COR'$ y una enzima lipasa o hidrolasa para formar así el compuesto de fórmula (4) y d) la reducción estereoselectiva de un compuesto de fórmula (4) para producir un compuesto de fórmula (1).

Reivindicaciones 12 y 13: un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (5) que comprende: a) preparar un compuesto de fórmula (1) mediante un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente; b) reaccionar el compuesto de fórmula (1) con 2,2-dimetoxipropano para formar una acetónida y c) retirar el grupo $R'-(C=O)-$.

Reivindicación 14 y 15: Un compuesto de fórmula (1).

Reivindicación 16: Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (1) que comprende la esterificación de un compuesto de fórmula (3) en presencia de un compuesto de fórmula $R''-O-COR'$ y una enzima lipasa o hidrolasa para formar así el compuesto de fórmula (1).

Reivindicación 17 a 20: Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (4) que comprende la esterificación de un compuesto de fórmula (2) en presencia de un compuesto de fórmula $R''-O-COR'$ y una enzima lipasa o hidrolasa para formar así el compuesto de fórmula (4).

El solicitante presenta como objeto de la invención lo siguiente: " La presente invención concierne con un proceso estereo selectivo para la preparación de ésteres di-hidroxi y sus derivados. El proceso comprende ya sea la reducción estero selectiva del grupo queto en un precursor queto dihidroxi seguido por la esterificación selectiva de un hidroxilo primario, o la esterificación selectiva de un hidroxilo primario de un precursor queto dihidroxi seguido por la reducción estereo selectiva del grupo queto".

- *Clasificación Internacional de Patentes (IPC): C12 P7/62 y C07C 69/675.*

5. De la solicitud de Patente

5.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

En la reivindicación 1 se está presentando un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (1), en la descripción de dicho proceso se están presentando características del mismo de una forma muy general ya que se indica en la esterificación del compuesto de fórmula (3) que esta se produce en la presencia de una enzima lipasa o hidrolasa sin proporcionar ninguna otra característica técnica de la enzima que la describa de una manera adecuada ya que nombrar solamente a la categoría que pertenece por la función que cumple no es suficiente para caracterizarla adecuadamente. De otra parte, se está presentando como significado de los grupos R y R'' el radical hidrocarbilo que puede estar opcionalmente sustituido, esta forma de presentar el significado de los radicales es muy general ya que el radical hidrocarbilo no está presentando un grupo o función química ya que este hace referencia a una cadena carbonada que puede ser lineal, ramificada o su conformación puede estar dada en forma de ciclos o heterociclos.

Es necesario especificar si este significado que se presenta también aplica para los ésteres con los que se hacen reaccionar los compuestos de fórmula (3) y fórmula (2) en presencia de la enzima.

En la reivindicación 1 también se observa que se está presentando más de un proceso siendo diferentes entre sí. De esta forma, se enumeran cuatro etapas de un proceso de la (a) a la (d) en las cuales se están incluyendo dos procesos diferentes, el primero que comprende las etapas (a) y (b) y el segundo proceso que comprende las etapas (c) y (d). Estos aspectos le restan claridad y concisión a la solicitud.

Las reivindicaciones 2 a 5 se encabezan como procesos pero en su parte característica se hace referencia a compuestos, por lo tanto estas reivindicaciones no guardan coherencia en su formulación.

En las reivindicaciones 6 y 7 se están presentando procesos en los cuales los compuestos de fórmulas (2) o (4) se reducen por contacto con un organismo y se mencionan 5 especies de microorganismos así como la posibilidad que una enzima, extraída de alguno de los microorganismos, actúe para dar lugar al proceso. En estas reivindicaciones es necesario especificar el microorganismo o presentar alguna característica con la cual se pueda identificar adecuadamente la enzima que se encuentre involucrada en el proceso.

Al describir los procesos, en el capítulo reivindicatorio no se están considerando las condiciones en las cuales se llevan a cabo dichos procesos; ya que de ellas depende la viabilidad de la síntesis de cada proceso. Entre las condiciones a las que se hace referencia se encuentra la temperatura, catalizadores y solventes, ya que al hacer incluir tales condiciones específicas del proceso es posible diferenciarlo de lo reportado en el estado de la técnica para procesos similares.

Según lo expuesto anteriormente, la solicitud carece de claridad y concisión al presentar de forma general las características de los procesos y los compuestos ya indicadas. Por lo tanto no cumple con lo establecido en el art. 30 de la Decisión 486 y/o art. 22 Tratado PCT.

6. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

En la solicitud se esta presentando procesos diferentes los cuales se encuentran relacionados con la síntesis de compuestos de fórmula (1) y compuestos de fórmula (5); tal como se encuentra presentada la solicitud, esta presenta problemas de Unidad de invención ya que no es posible establecer un único concepto común inventivo.

No obstante, no se aceptaron las modificaciones realizadas a la solicitud inicial con respecto a la división realizada de la materia que contenía la solicitud original, cabe anotar que en tales modificaciones el solicitante realizó una división de la materia por los procesos pero tanto la solicitud original modificada como en la solicitud original se incluyó el procedimiento de síntesis para la obtención de los compuestos de fórmula (5). Estos compuestos no corresponden al objeto inicial de la solicitud por lo que su presencia en las dos solicitudes no es conveniente ya que las solicitudes siguen con la falencia de unidad de invención.

Por lo tanto, para subsanar dicha falencia se debería dividir la materia de tal manera que en una solicitud se incluyeran los procesos para la obtención de los compuestos de fórmula (1) y en la otra solicitud se presenten los procesos para la obtención de los compuestos de fórmula (5). De esta manera, el concepto común para una de las solicitudes serian los compuestos de fórmula (1) y el concepto común para la otra solicitud serían los compuestos de fórmula (5); así las solicitudes presentarían unidad de invención.

7. Respuesta a los argumentos del solicitante:

En el memorial de respuesta que presenta el solicitante se enuncian las modificaciones realizadas con respecto a la formulación de las reivindicaciones así como a la presentación de las etapas de los diferentes procedimientos y la división de la materia que se realizó basada en los procesos. A pesar de que no se aceptaron los nuevos capítulos reivindicatorios presentados, las correcciones en cuanto a forma y presentación de las etapas de los procesos son convenientes y deberían mantenerse en las modificaciones futuras.

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 25 ENE. 2008

CONCEPTO TÉCNICO No. 0122	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202064
-------------------------------------	---