

As. 89.330

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No 02-101332 -00013-0000

Patente de Invención No. 02-101332-00013-0000
del 11 de PATENTE Y DEL 11 de 1992 (Ley 1788) y del 11 de 1992 (Ley 1788)
Act 444 RESPUESTA AL QUEL Folios 6

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. 02 101 332 – solicitud de patente de invención a favor
de ASTRAZENECA UK LIMITED

Respuesta a oficio No.7015 del 30 de mayo de 2008

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad ASTRAZENECA UK LIMITED según lo acredita el documento de poder presentado en esa División, me permito dar respuesta a las observaciones de carácter técnico y jurídico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la patente de acuerdo con la Decisión 486 según el concepto técnico No. 1312 notificado por fijación en lista de fecha 30 de mayo de 2008, cuyo término fue prorrogado mediante escrito radicado el 26 de agosto de 2008.

En atención a las objeciones del Señor Examinador y según nuestra reunión del 25 de septiembre de 2008, sostenida en su despacho, es deseo del solicitante presentar un nuevo y único capítulo reivindicatorio de 1-14 reivindicaciones, el cuál no adiciona materia, encuentra entero sustento en la descripción y reemplaza todos los capítulos anteriormente presentados.

El nuevo capítulo reivindicatorio se encuentra identificado por el mismo concepto común inventivo por lo que el solicitante ha decidido apartarse de la división de la solicitud anteriormente presentada. Así, con este nuevo capítulo reivindicatorio también se subsanan las objeciones por unidad de invención realizadas por el Señor Examinador.

~~154~~
154.

2

Igualmente, en las nuevas 14 reivindicaciones adjuntas se incluye el papel de la enzima y se especifican los grupos sustituyentes de las fórmulas 1-5.

En vista de lo anterior, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones a la presente solicitud, sobre la base del nuevo capítulo reivindicatorio presentado ya que, en opinión del solicitante, cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

De la Señora Jefe,

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Of. 402

Bogotá, 07 de octubre de 2008

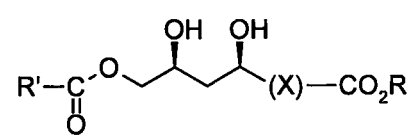
MXBG

Anexos

3
155
155

REIVINDICACIONES

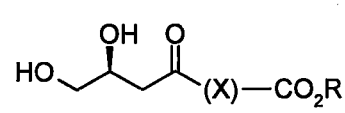
1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (1):



Formula 1

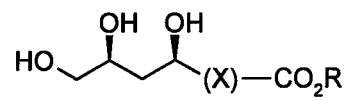
el cual comprende:

- 1a) la reducción estereoselectiva de un compuesto de fórmula (2)



Formula 2

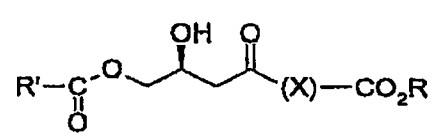
por métodos de reducción químicos o microbianos, tales como hidrogenación, hidrogenación por transferencia, reducción con hidruro metálico o deshidrogenasas, para producir un compuesto de fórmula (3); y



Formula 3

- 1(b) la esterificación del compuesto de fórmula (3) en presencia de un compuesto de fórmula $\text{R}''-\text{O}-\text{COR}'$ (donde R' y R'' se definen abajo) y una enzima lipasa o hidrolasa con capacidad de catalizar dicha esterificación formando así el compuesto de fórmula (1); o

- 2(a) la esterificación del compuesto de fórmula (2) en presencia de un compuesto de fórmula $\text{R}''-\text{O}-\text{COR}'$ (donde R' y R'' se definen abajo) y una enzima lipasa o hidrolasa con capacidad de catalizar dicha esterificación, formando así el compuesto de fórmula (4), y



Formula 4

- 2(b) reducción estereoselectiva de un compuesto de fórmula (4) para producir un compuesto de fórmula (1)

en donde:

X representa un grupo hidrocarbilo enlazante opcionalmente sustituido;

R representa un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido, preferiblemente un grupo C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido;

R" representan un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido, preferiblemente un grupo alquilo opcionalmente sustituido o un grupo alquilcarbonilo; y

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

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (2) o (4) es reducido por contacto con un microorganismo seleccionado del género *Beauveira*, *Pichia*, *Candida*, *Kluyveromyces* o *Torulaspota* o una enzima reductasa extraída de los mismos.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el microorganismo es seleccionado del grupo que consiste de *Pichia angusta*, *Pichia pastoris*, *Candida guilliermondii*, *Saccharomyces carlsbergensis*, *Pichia trehalophila*, *Kluyveromyces drosopliarum* y *Torulospota hansenii*.

4. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 3, en el que se emplean células enteras.

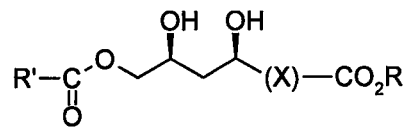
5. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2, 3 o 4 en donde los compuestos de fórmula (2) o (4) se reducen a un pH de 4 a 5.

6. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los compuestos de fórmulas (2) o (3) son esterificados en presencia de una enzima seleccionada del grupo que consiste de lipasa pancreática porcina, lipasa de *Candida cylindracea*, lipasa de *Pseudomonas fluorescens*, fracción B de *Candida antártica* y lipasa de *Humicola lanuginosa*.

7. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto de fórmula R"-O-COR' es acetato de vinilo.

5
+57
3
157

8. Un compuesto de fórmula (1)

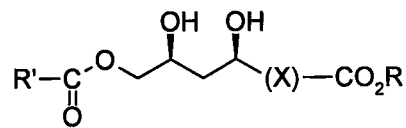


Formula 1

en donde R' es CH₃, R es opcionalmente hidrocarbilo sustituido, X es -(CH₂)_n- y n es de 1 a 4.

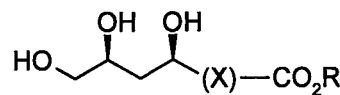
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R es t-butilo y X es -CH₂-

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



Formula 1

el cual comprende la esterificación del compuesto de fórmula (3)



Formula 3

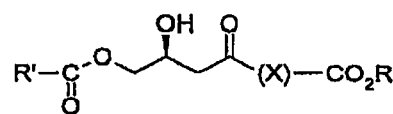
en presencia de un compuesto de fórmula R''-O-COR' (donde R' y R'' se definen abajo) y una enzima lipasa o hidrolasa con capacidad de catalizar dicha esterificación formando así el compuesto de fórmula (1);

en donde:

X representa un grupo hidrocarbilo enlazante opcionalmente sustituido;

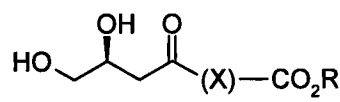
R y R'' representan independientemente un grupo hidrocarbilo enlazante opcionalmente sustituido, y R' representa un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido, preferiblemente un grupo alquilo opcionalmente sustituido.

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



Formula 4

el cual comprende la esterificación del compuesto de fórmula (2)



Formula 2

en presencia de un compuesto de fórmula R''-O-COR' (donde R' y R'' se definen abajo) y una enzima lipasa o hidrolasa formando así el compuesto de fórmula (4);

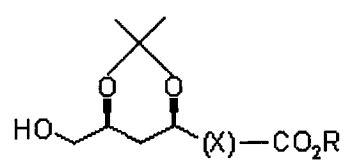
en donde:

X representa un grupo hidrocarbilo enlazante opcionalmente sustituido;

R y R'' representan independientemente un grupo hidrocarbilo enlazante opcionalmente sustituido, y R' representa un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido, preferiblemente un grupo alquilo opcionalmente sustituido.

12. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 o 11, en donde la enzima es seleccionada del grupo que consiste de lipasa pancreatica porcina, lipasa de *Candida cylindracea*, lipasa de *Pseudomonas fluorescens*, fracción B de *Candida antártica* y lipasa de *Humicola lanuginosa*.

13. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 10, en donde el compuesto de Formula (1) que se obtiene reacciona con 2,2-dimetoxipropano para formar una acetonida; y luego se retira el grupo R'-(C=O)- para obtener el compuesto de Formula (5);



Fórmula 5

en dónde:

X, R y R' son como se definen en la reivindicación 1.

14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el grupo R'-(C=O)- se retira por tratamiento con una solución básica alcohólica.

159
159

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

2020

Bogotá, D.C.

Doctor

Juan Pablo Cadena Sarmiento
Apoderado

Oficio No.

REFERENCIA: Radicación No. 02-101332

Trámite 002

Evento 001

Actuación 430

Folios 002

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. DEL ARTICULO 46

Artículo 46. De ser necesario, a efectos del examen de patentabilidad y a requerimiento de la oficina nacional competente, el solicitante proporcionará, en un plazo que no excederá de 3 meses, uno o más de los siguientes documentos relativos a una o más de las solicitudes extranjeras referidas total o parcialmente a la misma invención que se examina:

- a) copia de la solicitud extranjera;
- b) copia de los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a esa solicitud extranjera;
- c) copia de la patente u otro título de protección que se hubiese concedido con base en esa solicitud extranjera;
- d) copia de cualquier resolución o fallo por el cual se hubiese rechazado o denegado la solicitud extranjera; o
- e) copia de cualquier resolución o fallo por el cual se hubiese anulado o invalidado la patente u otro título de protección concedido con base en la solicitud extranjera.

La oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de los exámenes referidos en el literal b) como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad de la invención.

Si el solicitante no presentara los documentos requeridos dentro del plazo señalado en el presente artículo la oficina nacional competente denegará la patente.

2. DE LA SOLICITUD PCT

El solicitante presentó una solicitud europea de patente que corresponde a la misma solicitud colombiana y donde se reivindica prioridad del mismo documento citado para Colombia. Dicha solicitud PCT corresponde a la publicación PCT/GB01/01915 del 1 de Mayo del 2001. Dicha solicitud fue tramitada y se procedió a su examen al respecto de lo cual existen documentos relativos al reporte de búsqueda y resultado del examen.

160
160

3. DE LA SOLICITUD DE LA OFICINA

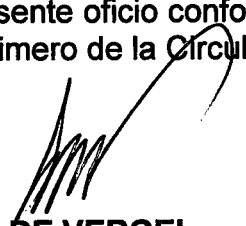
A efectos del examen de patentabilidad y como requerimiento de esta oficina, se solicita proporcionar, en un plazo que no exceda de 3 meses, los siguientes documentos relativos a la solicitud extranjera correspondiente a la misma invención que se examina:
a) copia de los siguientes documentos que afectan la patentabilidad de la solicitud.

PATEL R N ET AL: "ENANTIOSELECTIVE
MICROBIAL REDUCTION OF
3,5-DIOXO-6-(BENZYL OXY) 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

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

En cumplimiento del artículo 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe proporcionar éstos documentos, en un plazo que no excederá de tres meses, a partir a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. Si el solicitante no presentara los documentos requeridos dentro del plazo señalado, la oficina nacional competente 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 No. 10 de 2001.



ALIX CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha_____

CONCEPTO TÉCNICO No. 3195	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202064
--	---

PCT

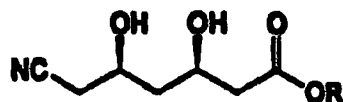
WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



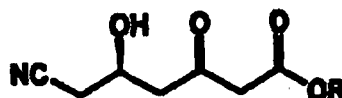
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C12P 41/00, 13/00 // 7/62, C07C 255/12		A1	(11) International Publication Number: WO 97/00968
			(43) International Publication Date: 9 January 1997 (09.01.97)
(21) International Application Number: PCT/GB96/01422 (22) International Filing Date: 17 June 1996 (17.06.96) (30) Priority Data: 9512837.7 23 June 1995 (23.06.95) GB (71) Applicant (for all designated States except US): ZENECA LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London W1Y 6LN (GB). (72) Inventor; and (75) Inventor/Applicant (for US only): REEVE, Christopher, David [GB/GB]; 28 Roseberry Crescent, Great Ayton, Middlesbrough TS9 6ER (GB). (74) Agents: LOCKE, Timothy, John; Zeneca LifeScience Molecules BioMolecules, Intellectual Property Group, Belasis Avenue, P.O. Box 2, Billingham on Tees TS23 1YN (GB) et al.		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.	

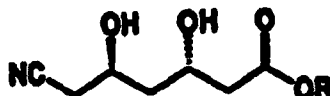
(54) Title: REDUCTION OF KETONE GROUPS



(III)



(II)



(IV)

(57) Abstract

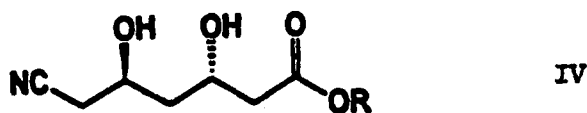
A compound of formula (III) is produced by selectively reducing a compound of formula (II) using a reductase possessing the properties of one produced by Beauveria, Candida, Kluyveromyces, Torulaspora or Pichia or a compound of formula (IV) is produced by selectively reducing a compound of formula (II) using a reductase possessing the properties of one produced by Candida pelliculosa, Neurospora crassa, Pichia trehalophila or preferably Hansenula anomola.

01
161
169

162
762

of *Beauveria*, *Candida*, *Kluuveromyces*, *Torulaspora* or *Pichia* during the selective reduction.

- 5 A process as claimed in any preceding claim in which the reductase is one produced by *Pichia*.
- 6 A process as claimed in claim 5 in which the reductase is that produced by *Pichia haplophila* or *Pichia angusta*.
- 7 A process as claimed in any preceding claim which is carried out in the presence of whole cells of an organism producing the reductase in a nutrient medium which contains a carbon source for the organism.
- 8 A process as claimed in claim 7 in which nitrogen and phosphorus sources and trace elements are present.
- 9 A process as claimed in claim 7 or 8 which is carried out under aerobic conditions.
- 10 A process in which a compound of formula

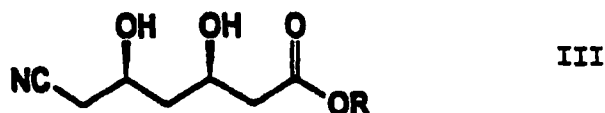


is produced by selectively reducing a compound of formula III using a reductase possessing the properties of one produced by *Candida pelliculosa*, *Neurospora crassa*, *Pichia trehalophila* or preferably *Hansenula anomola*.

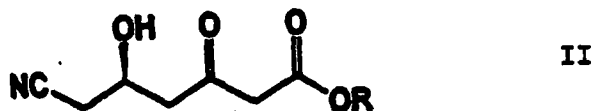
163

CLAIMS

- 1 A process in which a compound of formula (III)



is produced by selectively reducing a compound of formula (II)



using a reductase possessing the properties of one produced by *Beauveria*, *Candida*, *Kluyveromyces*, *Torulaspora* or *Pichia*.

- 2 A process according to claim 1 in which a compound of formula (III) is produced by selectively reducing a compound of formula (II) using a reductase possessing the properties of those produced by *Beauveria bassiana*, *Pichia pastoris*, *Pichia haplophila*, *Pichia membranefaciens*, *Candida humicola*, *Candida solani*, *Candida diddensiae*, *Candida friedrichii*, *Kluyveromyces drosophilarum*, *Torulaspora hansenii* or *Pichia angusta*.
- 3 A process as claimed in claim 1 or 2 in which the reductase is obtained from *Beauveria*, *Candida*, *Kluyveromyces* or *Torulaspora* or *Pichia*.
- 4 A process as claimed in claim 1, 2 or 3 in which the reductase is provided by the presence of whole cells

D2

164
164

 **Europäisches Patentamt**
European Patent Office
Office européen des brevets



⑪ Publication number: **0 569 998 A2**

⑫ **EUROPEAN PATENT APPLICATION**

⑲ Application number: **93107876.0**

⑳ Date of filing: **14.05.93**

⑥ Int. Cl.⁵: **C12P 7/62, C07C 67/31,
C07D 319/04, C07D 405/06,
//C07C69/716, C07C69/708,
(C12P7/62, C12R1:01,1:645)**

③① Priority: **15.05.92 US 883732**

④③ Date of publication of application:
18.11.93 Bulletin 93/46

⑧④ Designated Contracting States:
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE**

⑦① Applicant: **E.R. SQUIBB & SONS, INC.**
P.O.Box 4000
Princeton New Jersey 08543-4000(US)

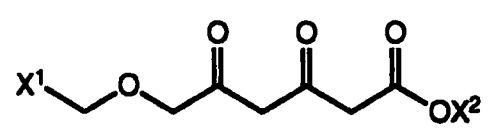
⑦② Inventor: **Patel, Ramesh N.**
572 Cabot Hill Road

Bridgewater, NJ 08807(US)
Inventor: **McNamee, Clyde G.**
1112 Taylor Ct.
Lawrenceville, NJ 08648(US)
Inventor: **Banerjee, Amit**
25 Essex Place
Newton, PA 18940(US)
Inventor: **Szarka, Laszlo J.**
5 Wellington Road
East Brunswick, NJ 08816(US)

⑦④ Representative: **VOSSIUS & PARTNER**
P.O. Box 86 07 67
D-81634 München (DE)

⑤④ **Stereoselective microbial or enzymatic reduction of 3,5-dioxo esters to 3-hydroxy-5-oxo, 3-oxo-5-hydroxy, and 3,5-dihydroxy esters.**

⑤⑦ Microorganisms or reductases derived therefrom reduce a diketo ester



to form the associated 3-hydroxy, 5-hydroxy, or 3,5-dihydroxy esters. Selected microorganisms produce the preferred stereoisomers

EP 0 569 998 A2

165
165

EP 0 569 998 A2

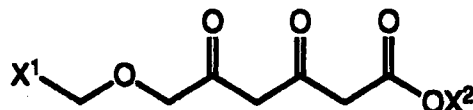
Table 5

Steps	Volume (mL)	Total Activity $\mu\text{mol/min}$	Total Protein (mg)	Specific Activity $\mu\text{mol/min/mg protein}$	Purification (fold)
1. Cell-extracts	700	147.2	4480	0.033	—
2. DEAE-cellulose column chromatography	700	141.6	1120	0.126	3.8
3. Ammonium sulfate fractionation (0-70%)	30	134.4	568.8	0.23	6.95
4. Sephacryl S-200 column chromatography	15	19.2	4.04	4.75	144
5. Mono-Q column	20	3.92	0.536	7.31	222

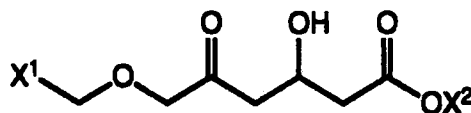
The transformation of compound A to compound B was carried out by the purified enzyme (Mono-Q fraction). The reaction mixture in 20 mL of 0.1 M potassium phosphate buffer (pH 6.0) contained 10 unit of purified reductase enzyme, 200 mg of substrate (compound A), 100 units of glucose dehydrogenase, 1 gram of glucose, and 50 mg of NAD^+ . The reaction was carried out in a pH stat at pH 6.0, 100 RPM agitation and 25°C for 16 hours. Product (compound B) and substrate (compound A) concentrations were estimated by the procedures described in Example 1. After 16 hours of reaction time, an 89% reaction yield and greater than 99% optical purity of compound B was obtained.

Claims

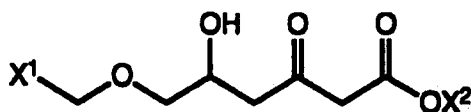
1. A process comprising:
(a) treating a diketo ester of the formula



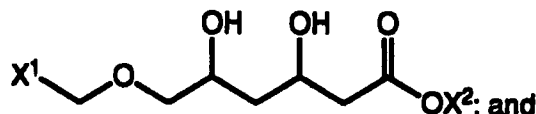
(wherein X^1 is alkyl, aryl, cycloalkyl, aralkyl, or cycloalkylalkyl and X^2 is alkyl) with a reductase-supplying microorganism or a reductase derived therefrom to form an enantiomer of a 3-hydroxy compound of the formula



or an enantiomer of a 5-hydroxy compound of the formula



or an enantiomer of a 3,5-dihydroxy compound of the formula



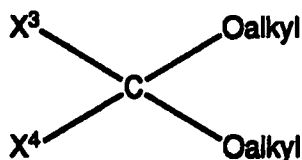
166
166

(b) recovering the 3-, 5-, or 3,5-dihydroxy enantiomer therefrom.

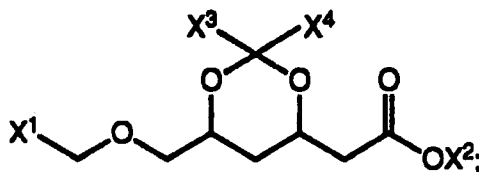
2. The process of Claim 1, further comprising treating the 3-hydroxy or 5-hydroxy enantiomer with a reductase-supplying microorganism or a reductase derived therefrom to form the 3,5-dihydroxy enantiomer.

3. The process of Claim 1, further comprising:

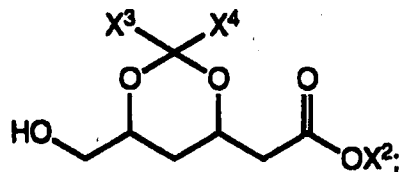
(a) coupling the 3,5-dihydroxy enantiomer with a dialkoxy compound of the formula



to form a dioxin ether of the formula

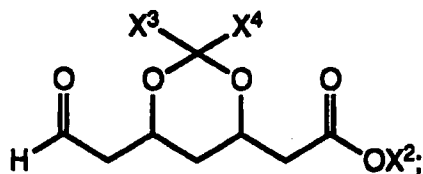


(b) hydrogenating the dioxin ether to form an alcohol of the formula



and

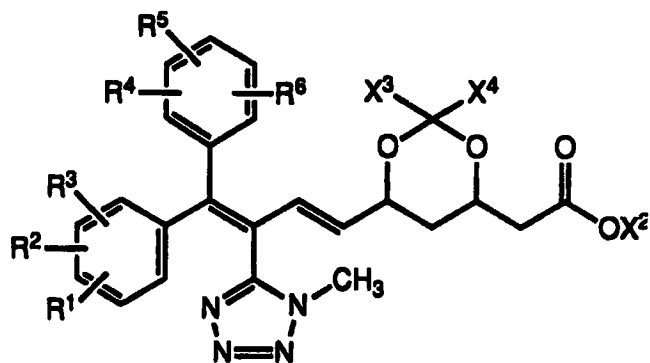
(c) oxidizing the alcohol to form an aldehyde of the formula



wherein X^3 and X^4 are each independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, or aryl, or together are alkylene of 4 to 6 carbon atoms, forming a hydrocarbon ring together with the carbon atom to which they are attached.

4. The process of Claim 3, further comprising converting the aldehyde to a product of the formula

167
167



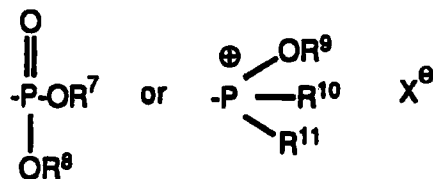
wherein:

X³ and X⁴ are each independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, or aryl, or together are alkylene of 4 to 6 carbon atoms, forming a hydrocarbon ring together with the carbon atom to which they are attached;

R¹ and R⁴ are each independently hydrogen, halogen, trifluoromethyl, or alkyl or alkoxy of 1 to 4 carbon atoms;

R², R³, R⁵ and R⁶ are each independently hydrogen, halogen, or alkyl or alkoxy of 1 to 4 carbon atoms;

Z is

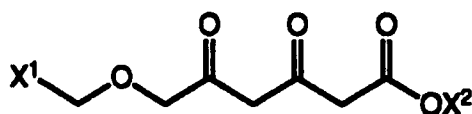


R⁷ and R⁸ are each independently alkyl;

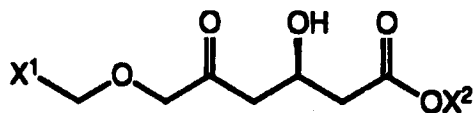
R⁹, R¹⁰, and R¹¹ are each independently phenyl, optionally substituted with one or two substituents selected from chloro and alkyl of 1 to 4 carbon atoms; and

5. A process comprising:

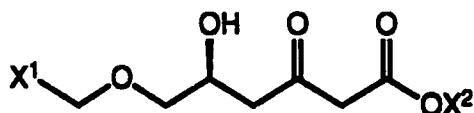
(a) treating a diketo ester of the formula



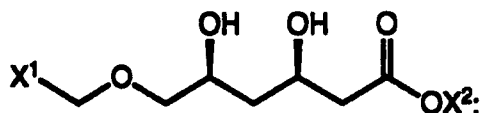
with a microorganism selected from *Pichia methanolica*, *Pichia pastoris*, *Geotrichum candidum*, *Nocardia globulara* and *Acinetobacter calcoaceticus* or a reductase derived from any of these microorganisms to form a 3-hydroxy enantiomer of the formula



or a 5-hydroxy enantiomer of the formula



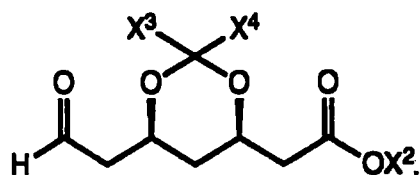
or a 3,5-dihydroxy enantiomer of the formula



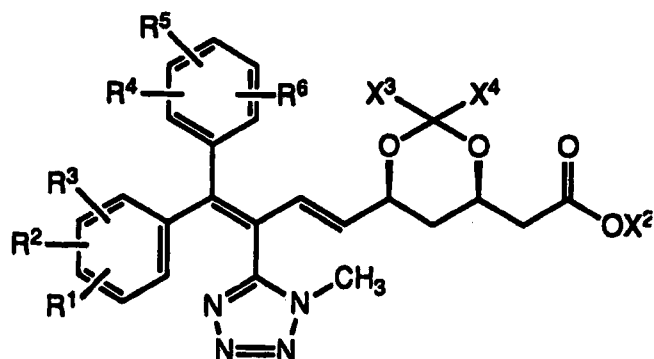
and

(b) recovering the 3-, 5-, or 3,5-dihydroxy enantiomer therefrom; wherein X¹ is alkyl, aryl, cycloalkyl, aralkyl, or cycloalkylalkyl and X² is alkyl.

6. The process of Claim 5, wherein the diketo ester is treated with a microorganism selected from Pichia methanolica, Pichia pastoris, Nocardia globberula and Acinetobacter calcoaceticus or a reductase derived from any of these microorganisms to form



7. The process of Claim 6, wherein the diketo ester is treated with a microorganism selected from Pichia methanolica, Pichia pastoris, Nocardia globberula and Acinetobacter calcoaceticus or a reductase derived from any of these microorganisms to form a product of the formula



8. The process of any one of Claims 1 to 4 or 6, wherein X¹ is phenyl and X² is ethyl.

9. The Process of Claim 3 or 6, wherein X³ and X⁴ are methyl.

10. The process of Claim 4 or 7, wherein:
one of R¹, R² and R³ is para-fluoro and the other two are hydrogen; and
one of R⁴, R⁵ and R⁶ is para-fluoro and the other two are hydrogen.



⑪ Publication number : **0 579 370 A2**

03
169
169

⑫ **EUROPEAN PATENT APPLICATION**

⑳ Application number : **93304325.9**

⑤① Int. Cl.⁵ : **C07D 319/06**

㉔ Date of filing : **03.06.93**

③① Priority : **10.06.92 JP 176235/92**

④③ Date of publication of application :
19.01.94 Bulletin 94/03

⑧④ Designated Contracting States :
CH DE FR GB IT LI

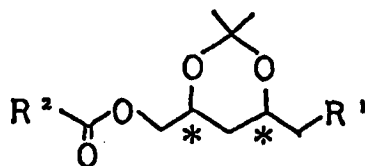
⑦① Applicant : **CHISSO CORPORATION**
6-32, Nakanoshima 3-chome Kitaku
Osaka (JP)

⑦② Inventor : **Miyazawa, Kazutoshi**
3-27-7, Chiharadai
Ichiharashi, Chibaken (JP)
Inventor : **Sugiyama, Teruyo**
1-6-735, Yushudainishi
Ichiharashi, Chibaken (JP)
Inventor : **Kozumi, Yasuyuki**
17, Tatsumidai Higashi, 2-chome
Ichiharashi, Chibaken (JP)
Inventor : **Yoshida, Naoyuki**
1750, Murakami
Ichiharashi, Chibaken (JP)

⑦④ Representative : **Lamb, John Baxter et al**
MARKS & CLERK 57-60 Lincoln's Inn Fields
London WC2A 3LS (GB)

⑤④ An optically active 1,5-disubstituted-2,4-O-isopropylidene-2,4-dihydroxypentane and a process for producing the same.

⑤⑦ A novel optically active erythro-1-alkanoyloxy-2,4-O-isopropylidene-2,4-dihydroxy-5-substituted pentane expressed by the formula



(1)

wherein R¹ represents a halogen atom or cyano group and R² represents an alkyl group of 1 to 6 carbon atoms, and a process for producing the above compound are provided, the compound being preferably usable as an intermediate for preparing a HMG-CoA reductase inhibitor and the process being practiced under mild conditions and with a high yield.

170
170

^{13}C -NMR (90 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 19.4, 20.7, 24.8, 29.5, 32.0, 64.6, 66.5, 66.6, 99.3, 116.5, 170.6

Example 2 (application example)

5 Preparation of (2R,4S)-erythro-3,5-O-isopropylidene-3,5,6-trihydroxyhexanoate (1-3)

To a mixture of (2S,4S)-erythro-1-acetyloxy-2,4-O-isopropylidene-2,4-dihydroxy-5-cyanopentane (a compound of the formula(1) wherein R^1 represents cyano group) (2.0g, 7.9mmol) and dichloromethane (20ml), a 1.0M solution of diisobutyl aluminium hydride in toluene (24ml) was dropwise added at -70°C , and the mixture was stirred for 20min..

After adding methanol (5ml), a saturated aqueous solution of ammonium chloride (5ml) and diethyl ether (5ml), the resulting precipitate was filtered off, followed by concentrating the filtrate under reduced pressure to obtain (2R, 4S)-erythro-3,5-O-iso propylidene-3,5,6-trihydroxyhexanal (2.0g).

A mixture of the aldehyde (2.0g, 7.8mmol) obtained above, DMF (100ml), methanol(1.6ml) and pyridum dichromate was stirred for 40 min.

A saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate was added under ice cooling, followed by extracting the mixture with ethyl acetate, washing the organic layer with water and drying over anhydrous magnesium sulfate.

Ethyl acetate was distilled off under reduced pressure, followed by subjecting the residue to silica gel column chromatography (eluent: toluene-ethyl acetate (1:1)), to obtain colorless, oily (2R, 4S)-erythro-3,5-O-isopropylidene-3,5,6-trihydroxyhexanoate (1-3) (1.57g, yield: 70%).

^1H -NMR (400MHZ, CDCl_3)

δ (ppm): 1.29-1.53 (2H,m), 1.39(3H,s),

1.48(3H,s), 1.58(3H, brs),

2.49(2H,m), 3.56(2H,m),

3.69(3H,s), 4.02(1H,m),

4.34(1H,m)

30 Claims

1. An optically active erythro-1-alkanoyloxy-2,4-O-isopropylidene-2,4-dihydroxy-5-substituted pentane expressed by the formula

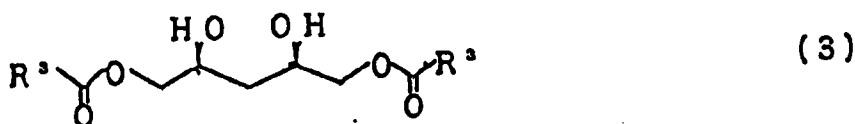


wherein R^1 represents a halogen atom or cyano group and R^2 represents an alkyl group of 1 to 6 carbon atoms.

2. A process for producing an optically active erythro-1-alkanoyloxy-2,4-O-isopropylidene-2,4-dihydroxy-5-halogenopentane, which process comprises reacting an ester with metho-1,2,4,5-pentanetetraol expressed by the formula



in the presence of a lipase to prepare a meso-1,5-alkanoyloxy-2,4-dihydroxypentane expressed by the formula



wherein R^3 represents an alkyl group of 1 to 10 carbon atoms;

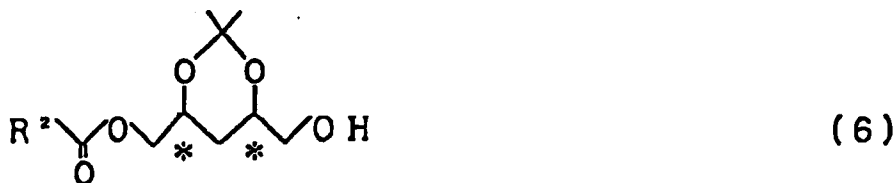
ketalizing the compound (3) to prepare a meso-1,5-dialkanoyloxy-2,4-O-isopropylidene-2,4-dihydropentane expressed by the formula



dealkanolizing the compound (4) to prepare meso-2,4-O-isopropylidene-1,2,4,5-pentane tetraol expressed by the formula



reacting an ester with (5) in the presence of a lipase to prepare an optically active erythro-1-alkanoyloxy-2,4-O-isopropylidene-1,2,5-pentanetriol expressed by the formula



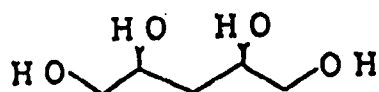
wherein R^2 represents an alkyl group of 1 to 10 carbon atoms, and

halogenating it, to prepare an optically active erythro-1-alkanoyloxy-2,4-O-isopropylidene-2,4-dihydroxy-5-halogenopentane expressed by the formula



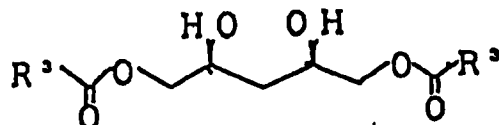
wherein R^1 represents a halogen atom and R^2 represents an alkyl group of 1 to 6 carbon atoms.

3. A process for producing an optically active erythro- 1-alkanoyloxy-2,4-O-isopropylidene-2,4-dihydroxy-5-cyanopentane, which process comprises reacting an ester with metho-1,2,4,5-pentanetetraol expressed by the formula



(2)

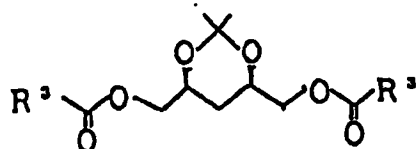
in the presence of a lipase to prepare a meso-1,5-alkanoyloxy-2,4-dihydroxypentane expressed by the formula



(3)

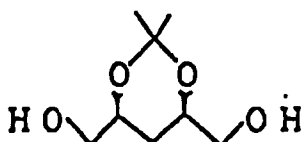
wherein R^3 represents an alkyl group of 1 to 10 carbon atoms;

ketalizing the compound (3) to prepare a meso-1,5-dialkanoyloxy-2,4-O-isopropylidene-2,4-dihydroxypentane expressed by the formula



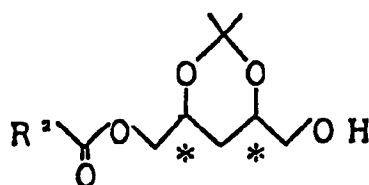
(4),

dealkanolizing the compound (4) to prepare meso-2,4-O-isopropylidene-1,2,4,5-pentane tetraol expressed by the formula



(5),

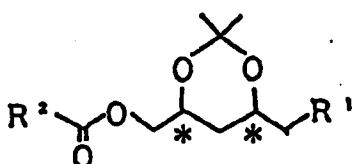
reacting an ester with (5) in the presence of a lipase to prepare an optically active erythro-1-alkanoyloxy-2,4-O-isopropylidene-1,2,5-pentanetriol expressed by the formula



(6)

wherein R^2 represents an alkyl group of 1 to 10 carbon atoms,

halogenating it, to prepare an optically active alkanoyloxy-2,4-O-isopropylidene-2,4-dihydroxy-5-halogenopentane expressed by the formula



(1-1)

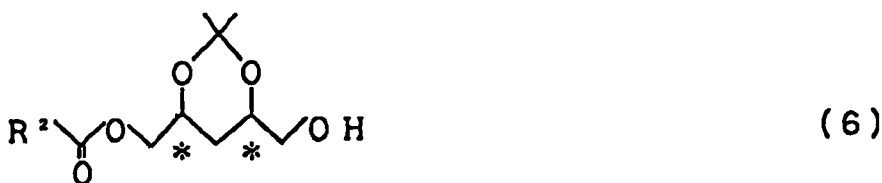
173
123

wherein R¹ represents a halogen atom and R² represents an alkyl group of 1 to 6 carbon atoms, and cyanizing it, to prepare an optically erythro-1-alkanoyloxy-2,4-O-isopropylidene-2,4-dihydroxy-5-cyanopentane expressed by the formula



wherein R¹ represents a cyano group and R² represents an alkyl group of 1 to 6 carbon atoms.

4. A process for producing an optically active erythro-1-alkanoyloxy-2,4-O-isopropylidene-1,2,5-pentetriol expressed by the formula
- 15



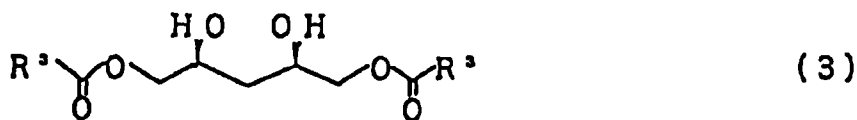
wherein R² represents an alkyl group of 1 to 6 carbon atoms, which process comprises reacting an ester with meso-2,4-O-isopropylidene-1,2,4,5-pentanetetraol expressed by the formula

25



in the presence of a lipase.

5. A process for producing a meso-1,5-dialkanoyloxy-2,4-dihydroxypentane expressed by the formula
- 40



wherein R³ represents an alkyl group of 1 to 10 carbon atoms, which process comprises reacting an ester with meso-1,2,4,5-pentanetetraol expressed by the formula

50



in the presence of a lipase.

174
174

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020

Bogotá, D.C., (15 de Septiembre del 2009)

Abogado

Juan Pablo Cadena Sarmiento

(Apoderado)

Solicitante: ASTRAZENECA UK LIMITED.

ASUNTO	Radicación	02-101332
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	10622
	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 Internal. 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. Descripción: Folios: 5 a 19

1.2. Reivindicaciones: Folios: 20 a 25 (capítulo reivindicatorio original)
Folios: 16 a 21 y Folios: 107 a 110 (capítulo reivindicatorio modificado)
Folios: 138 a 141 y 143 a 145 (capítulo reivindicatorio modificado)
Folios 155 a 158 (capítulo reivindicatorio modificado)

1.3. Prioridad: 9 de Mayo del 2000, Reino Unido, No. solicitud 0011120.3

1.6 Respuesta del solicitante: Folios: 134 a 137.

El solicitante realizó modificaciones al capítulo reivindicatorio las cuales fueron aceptadas ya que no cambian el ámbito de la solicitud inicial y tampoco amplían la materia inicialmente presentada.

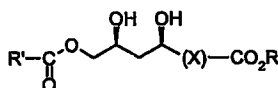
2. Análisis de la Prioridad

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.

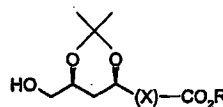
3. Objeto de la invención

- *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:



Formula 1



Formula 5

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 a 14: 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 $R'-(C=O)-$.

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

4. De la solicitud de Patente

4.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

A lo largo del capítulo reivindicatorio se presenta como uno de los significados de los radicales sustituyentes el grupo "hidrocarbilo" esta forma de presentar el significado de los radicales es muy general ya que el radical hidrocarbilo no esta 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.

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.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es la fecha de presentación de la solicitud prioritaria la cual corresponde al 9 de mayo del 2000.

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

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 97/00968	Reduction of ketone groups	9 -01-1997
D2	EP 0569998 A2	Stereoselective microbial or enzymatic reduction of 3,5-dioxo esters a 3-hydroxy -5-oxo ester	18-11-1993
D3	EP 0579370 A2	An optically active 1,5-disubstituted-2,4-isoproylidene-2,4-dihydroxypentane	03-06-1993

6. Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

6.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

En la anterioridad D1 se presenta la síntesis de un compuesto de fórmula (III) (folio 161) por medio de la reducción selectiva de un compuesto de fórmula (II) usando una enzima reductasa la cual proviene de Beauveria, Candida, Kluyveromyces, Torulaspora.

En la anterioridad D2 se presenta un proceso para la obtención de un enantiómero de 3,5-dihydroxy a partir de un diceto ester (folio 165); por medio de la acción de una reductasa la cual es derivada de un microorganismo.

En la anterioridad D3 se presenta un proceso por medio del cual se obtiene un eritro-1-alcanoiloxy-2,4-O-isopropilideno-2,4-dihidroxy-5-halogenopentane a partir de un metho-1,2,4,5-pentanetetraol en presencia de una lipasa para preparar un meso-1,5-alcanoiloxy-2,4-dihidroxpentano.

De acuerdo a la información presentada por los documentos citados como anterioridades es posible derivar el proceso que se presenta en la solicitud ya que en las anterioridades D1 y D2 se plantea la obtención de compuestos similares al compuesto de fórmula (1) de la solicitud por medio de la acción enzimática de una reductasa la cual puede provenir a partir de las mismas especies de microorganismos que los presentados en la solicitud. De otra parte, en la solicitud se plantea el proceso para la obtención de los compuestos de fórmula 5, en la anterioridad D3 se presenta un proceso similar para la obtención de este mismo compuesto.

Por lo tanto con la información presentada en las anterioridades es posible derivar los procesos y compuestos que se presentan en la solicitud; de esta manera la solicitud carece de Nivel Inventivo.

13. Conclusión:

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

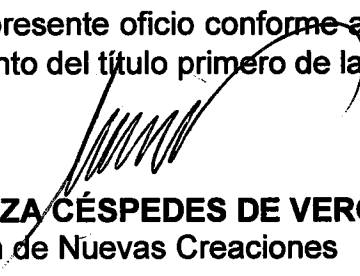
N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 97/00968	1 a 12	Nivel Inventivo
D2	EP 0569998 A2	1 a 12	Nivel Inventivo
D3	EP 0579370 A2	13 y 14	Nivel Inventivo

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante, en su memorial de respuesta, presenta las modificaciones realizadas a la solicitud con el fin de superar las objeciones realizadas con respecto al nivel inventivo de la solicitud.

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 SET. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 3210	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202064
--	--