

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 11-81447- -5	FECHA: 2013-03-19 09:55:47
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS:
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

Asunto: Radicación: 11-81447- -5
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 5584
Folios:

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2009/067821				
Fecha de Presentación Internacional	23/12/2009				

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 comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 41 a 67	29/Junio/2011
Reivindicaciones:	Folios 68 a 74	29/Junio/2011
	Folios 85 a 91	10/Octubre/2011
Dibujos:	Folios 76 a 77	29/Junio/2011
Prioridad:	GB 0823554.1	24/Diciembre/2008

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las

reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

Dado que en la presente solicitud se evidencia pago de tasa por reivindicación adicional se procede a estudiar las 25 reivindicaciones del último capítulo reivindicatorio.

Título de la solicitud: "Proceso para la preparación de compuestos ópticamente activos usando hidrogenación de transferencia".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar un procedimiento para preparar (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)fenol y rivastigmina más eficiente.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende: (a) llevar a cabo una reducción catalítica asimétrica sobre una hidroxifenona de fórmula (II), donde esta reducción catalítica asimétrica se lleva a cabo utilizando hidrogenación de transferencia y un catalizador de metal de transición quirál; (b) comprendiendo además este proceso el paso o los pasos para formar la rivastigmina en la forma de una base libre o de una sal.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07B53/00, C07C37/00//213/08//269/06.

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es clara, ni concisa cuando emplea el término "profármaco", porque en ninguna parte de la descripción se encuentra como se pueden formar u obtener, asimismo, da lugar a un número indefinido de compuestos y procesos que no encuentran soporte en la descripción. Se sugiere eliminar este término del pliego reivindicatorio.

La reivindicación 1 no es clara ni concisa cuando emplea la expresión "comprendiendo además este proceso el paso o los pasos para formar la rivastigmina en la forma de...", porque tratándose de un procedimiento no define los pasos o condiciones para formar la rivastigmina, por lo tanto, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere eliminar este término de la reivindicación en comento.

Las reivindicaciones 2, 3, 4, 19 no son claras cuando emplean los términos "donde la cantidad del compuesto ópticamente activo (III) formado es mayor de la cantidad del compuesto ópticamente activo (IV)", "donde... forma un exceso enantiomérico...", "el exceso enantiomérico... es...", "donde la proporción enantiomérica es...", porque la proporción enantiomérica es un resultado a alcanzar, no define al proceso porque la invención no queda definida por el resultado a alcanzar, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere eliminar estos términos del capítulo reivindicatorio y reemplazarlos por las características esenciales que contribuyen a la obtención de ese efecto.

Las reivindicaciones 3, 4, 12 y 19 no son claras, ni concisas, cuando emplean los términos "aproximadamente", "o más alta", porque son imprecisos, no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlos por un término preciso o un rango concreto.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad 24 de diciembre de 2008 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2008234525	Sulfonate catalyst and method of producing alcohol compound using the same	25/Septiembre/2008
D2	EP1741693	Process for production of optically active alcohols	10/Enero/2007
D3	WO2005/058804	Process for the preparation of tertiary amines attached to a secondary carbon centre	30/Junio/2005
D4	Artículo ¹	Asymmetric transformations of acyloxyphenyl ketones by enzyme-metal multicatalysis	26/Noviembre/2002

D1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2008234525A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20080925&DB=&locale=en_EP, enseña un proceso para obtener (3'-hidroxifenil)etanol a partir de 3-hidroxiacetofenona mediante una reacción catalítica asimétrica que se lleva a cabo utilizando hidrogenación bajo presión y un catalizador de metal de transición quiral (Ejemplo 26, Pág. 8, Pár. [0067]).

D2 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=EP&NR=1741693A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20070110&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP, divulga un proceso para obtener (3'-hidroxifenil)etanol a partir de 3-hidroxiacetofenona mediante una reacción catalítica asimétrica que se lleva a cabo utilizando hidrogenación bajo presión y un catalizador de metal de transición quiral (Ejemplo 48, Pár. [0062]).

D3 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2005058804A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20050630&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP, divulga (todo el documento) un proceso para obtener rivastigmina que comprende la acilación de una amina con 3-hidroxiacetofenona para formar el compuesto 3-acetilfenil etil(metil)carbamato; reducir la cetona mediante una reducción catalítica asimétrica utilizando hidrogenación de transferencia y un catalizador de metal de transición quiral; convertir el alcohol obtenido en amino-alcohol quiral mediante una activación de los grupos hidroxilos del alcohol, una sustitución nucleofílica sobre los grupos hidroxilos activados para finalmente obtener el amino-alcohol quiral, el cual corresponde a la rivastigmina

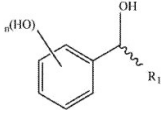
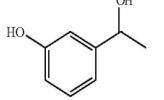
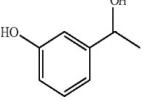
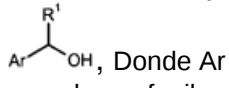
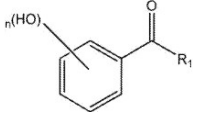
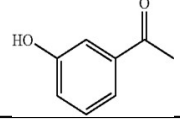
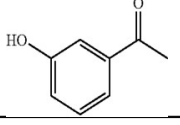
D4 divulga (Págs. 9481 - 9482) la reducción del compuesto 3-hidroxifenona a su alcohol y su utilización como intermediarios en la síntesis de rivastigmina.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende: (a) llevar a cabo una reducción catalítica asimétrica sobre una hidroxifenona de fórmula (II), donde esta reducción catalítica asimétrica se lleva a cabo utilizando hidrogenación de transferencia y un catalizador de metal de transición quiral; comprendiendo además este proceso el paso o los pasos para formar la rivastigmina en la forma de una base libre o de una sal.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

¹ Mahn-Joo Kim, Min Young Choi, Min Young Han, Yoon Kyung Choi, Jae Kwan Lee y Jaiwook Park; Asymmetric Transformations of Acyloxyphenyl Ketones by Enzyme-Metal Multicatalysis; J. Org. Chem. 2002, 67, Págs. 9481-9483.

Características esenciales	D1	D2	D3
Proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende: 	Proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende (Ejemplo 26, Pág. 8, Pár. [0067]) 	Proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende (Ejemplo 48, Pár. [0062]): 	Proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende (Reivindicaciones 1 y 3)  Ar puede ser fenilo opcionalmente sustituido
(a) llevar a cabo una reducción catalítica asimétrica sobre una hidroxifenona de fórmula (II), que se lleva a cabo utilizando: 	(a) llevar a cabo una reducción catalítica asimétrica sobre una hidroxifenona de fórmula (II), que se lleva a cabo utilizando 	(a) llevar a cabo una reducción catalítica asimétrica sobre una hidroxifenona de fórmula (II), que se lleva a cabo utilizando 	(a) llevar a cabo una reducción catalítica asimétrica sobre una fenona de fórmula (II), que se lleva a cabo utilizando 
- hidrogenación de transferencia	- Hidrógeno bajo presión	- Hidrógeno bajo presión	- hidrogenación de transferencia
- un catalizador de metal de transición quiral;	- un catalizador de metal de transición quiral: Ru(OTf)[(S,S)-Tsd-pen](p-cimeno)	- un catalizador de metal de transición quiral: Ru(OTf)[(S,S)-Tsd-pen](mesitileno)	- un catalizador de metal de transición quiral

Los documentos D1 o D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan un proceso para obtener (3'-hidroxifenil)etanol a partir de 3-hidroxiacetofenona mediante una reacción catalítica asimétrica que se lleva a cabo utilizando hidrogenación bajo presión y un catalizador de metal de transición quiral.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el procedimiento de D1 o D2 consiste en la fuente de hidrógeno, que se hace mediante hidrogenación de transferencia.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado al procedimiento reclamado en esta solicitud ya que no parecen presentar ventajas en comparación con los procedimientos del estado de la técnica cercano.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de suministrar procesos alternativos para la síntesis de derivados de fenol compuestos ópticamente activos a partir de su correspondiente cetona

Sin embargo, el documento D3 ya había divulgado que el de hidrogenación de transferencia como fuente de hidrógeno en la reducción catalítica asimétrica con un catalizador de metal de transición quiral de fenonas sustituidas (Reivindicación 3).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, emplearía hidrogenación de transferencia, como fuente de hidrógeno, en el procedimiento de D1 o D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Por lo tanto, la reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18) según los documentos D3 con D1 o D3 con D2. Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 - 12 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

La reivindicación 13 consiste en un proceso para la preparación de un amino-alcohol quiral en donde la hidroxifenona reducida forma un alcohol quiral, el cual se convierte por medio de una serie de pasos hasta un amino-alcohol quiral como sigue: a) llevar a cabo un paso de activación sobre los grupos hidroxilo del alcohol quiral formado, para formar los grupos hidroxi-alcohólicos activados y los grupos hidroxi-fenólicos activados sobre el alcohol quiral; b) llevar a cabo una sustitución nucleofílica sobre los grupos hidroxi-alcohólicos activados; y c) disociar los grupos hidroxi-fenólicos activados para formar el amino-alcohol quiral.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2	D4	D3
Proceso para la preparación de un amino-alcohol quiral que comprende:	Formación de un alcohol quiral a partir de su respectiva hidroxifenona (Ejemplo 26, Pág. 8, Pár. [0067])	Formación de un alcohol quiral a partir de su respectiva hidroxifenona (Ejemplo 48, Pár. [0062])	Formación de un alcohol quiral a partir de su respectiva hidroxifenona (Pág. 9481, esquema 1)	Proceso para la preparación de un amino-alcohol quiral que comprende (reivindicación 1):
a) llevar a cabo un paso de activación sobre los grupos hidroxilo del alcohol quiral formado	No se menciona	No se menciona	No se menciona	a) Activar el compuesto de fórmula III
b) llevar a cabo una sustitución nucleofílica sobre los grupos hidroxi-alcohólicos activados; y	No se menciona	No se menciona	No se menciona	b) llevar a cabo una sustitución nucleofílica sobre los grupos hidroxi-alcohólicos activados con una amina
c) disociar los grupos hidroxi-fenólicos activados para formar el amino-alcohol quiral.	No se menciona	No se menciona	No se menciona	c) Se forma el amino alcohol quiral

Los documentos D1, D2 o D4 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 13 porque divulgan un proceso para obtener (3'-hidroxifenil)etanol a partir de 3-hidroxiacetofenona, alcohol que es empleado para la síntesis de principios activos, por ejemplo rivastigmina (D4: Pág. 9482, conclusión).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 13 y el procedimiento de D1, D2 o D4 consiste en que se forma el amino-alcohol quiral mediante una sustitución nucleofílica.

Esta diferencia proporciona un procedimiento para la obtención de amino-alcoholes quirales a partir de un alcohol quiral.

Sin embargo, el documento D3 ya había enseñado que se pueden formar amino-alcoholes quirales a partir de su respectivo alcohol mediante una activación de los grupos hidroxilos de este, una sustitución nucleofílica sobre los grupos hidroxilos activados para finalmente obtener el amino-alcohol quiral (reivindicación 1).

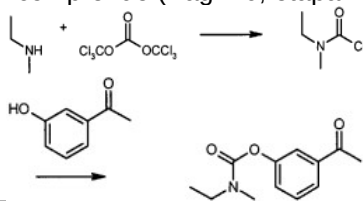
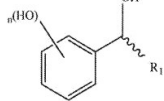
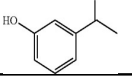
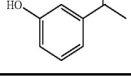
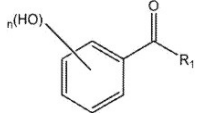
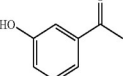
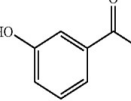
En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, el proceso para la obtención de amino-alcoholes de D3 tomando como material de partida el alcohol de D1, D2 o D4, para llegar así al objeto de la reivindicación 13 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Por lo tanto, la reivindicación 13 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18) según los documentos D3 con D1 o D3 con D2 o D3 con D4. Puesto que las reivindicaciones dependientes 14 - 19 no

mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

La reivindicación 20 consiste en un proceso para la preparación de la rivastigmina que comprende: i) Obtener el compuesto (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)fenol, ii) acilar dicho compuesto con un agente acilante de fórmula $C_2H_5(CH_3)NC(O)X$, iii) opcionalmente resolver el N-etil-N-metil-carbamato de [3-[(1S)-1-dimetil-amino-etil]-fenilo] a partir de su isómero (1R).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D3	D1	D2
No se menciona	Proceso para formar el compuesto de fórmula $Ar-C(=O)R^1$ que comprende (Pág. 16, etapa 1): 	No se menciona	No se menciona
Proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende: 	Proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende (Reivindicaciones 1 y 3) $Ar-CH(OH)R^1$, Donde Ar puede ser fenilo opcionalmente sustituido	Proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende (Ejemplo 26, Pág. 8, Pár. [0067]) 	Proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende (Ejemplo 48, Pár. [0062]): 
(a) llevar a cabo una reducción catalítica asimétrica sobre una hidroxifenona de fórmula (II), que se lleva a cabo utilizando: 	(a) llevar a cabo una reducción catalítica asimétrica sobre una fenona de fórmula (II), que se lleva a cabo utilizando 	(a) llevar a cabo una reducción catalítica asimétrica sobre una hidroxifenona de fórmula (II), que se lleva a cabo utilizando 	(a) llevar a cabo una reducción catalítica asimétrica sobre una hidroxifenona de fórmula (II), que se lleva a cabo utilizando 
- hidrogenación de transferencia	- hidrogenación de transferencia	- Hidrógeno bajo presión	- Hidrógeno bajo presión
- un catalizador de metal de transición quirál;	- un catalizador de metal de transición quirál	- un catalizador de metal de transición quirál: Ru(OTf) [(S,S)-Tsd-pen](p-cimeno)	- un catalizador de metal de transición quirál: Ru(OTf) [(S,S)-Tsd-pen] (mesitileno)
Proceso para la preparación de un amino-alcohol quirál que comprende:	Proceso para la preparación de un amino-alcohol quirál que comprende (reivindicación 1):	No se menciona	No se menciona
a) llevar a cabo un paso de activación sobre los grupos hidroxilo del alcohol quirál formado	a) Activar el compuesto de fórmula III	No se menciona	No se menciona
b) llevar a cabo una sustitución nucleofílica sobre los grupos hidroxil-alcohólicos activados; y	b) llevar a cabo una sustitución nucleofílica sobre los grupos hidroxil-alcohólicos activados con una amina	No se menciona	No se menciona
c) disociar los grupos hidroxil-fenólicos activados para formar el amino-alcohol quirál.	c) Se forma el amino alcohol quirál (Rivastigmina)	No se menciona	No se menciona
Proceso para la	No se menciona	No se menciona	No se menciona

Características esenciales	D3	D1	D2
preparación de la rivastigmina que comprende:			
ii) Acilar el compuesto (S)-3-(1-dimetil-amino- etil)fenol dicho compuesto con un agente acilante de fórmula $C_2H_5(CH_3)NC(O)X$,	No se menciona	No se menciona	No se menciona
iii) opcionalmente resolver el N-etil-N-metil- carbamato de [3-[(1S)-1- dimetil-amino-etil]-fenilo] a partir de su isómero (1R).	No se menciona	No se menciona	No se menciona

El documento D3 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 20 porque divulga un proceso para obtener rivastigmina que comprende la acilación de una amina con 3-hidroxiacetofenona para formar el compuesto 3-acetilfenil etil(metil)carbamato, posteriormente se reduce la cetona mediante una reducción catalítica asimétrica utilizando hidrogenación de transferencia y un catalizador de metal de transición quiral; el alcohol obtenido se convierte en amino-alcohol quiral mediante una activación de los grupos hidroxilos del alcohol, una sustitución nucleofílica sobre los grupos hidroxilos activados para finalmente obtener el amino-alcohol quiral, el cual corresponde a la rivastigmina.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 20 y el procedimiento de D3, consiste en que la acilación de la amina se realiza luego de la obtención del amino alcohol.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado al procedimiento reclamado en esta solicitud toda vez que se obtiene el mismo compuesto, además no se presenta una mayor eficiencia o alguna ventaja inesperada respecto del proceso del estado de la técnica cercano.

Sin embargo, el documento D3 ya enseñaba que era necesario un proceso de acilación para la obtención del carbamato, asimismo D1 o D2 daban a conocer la posibilidad de reducir el compuesto 3-hidroxiacetofenona para obtener (3'-hidroxifenil)etanol, el cual era útil como intermediario en la síntesis de rivastigmina.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, consideraría formar el carbamato con el amino-alcohol quiral, partiendo del compuesto 3-hidroxifenona, en lugar de formarlo al principio de la reacción con el mismo material de partida (3-hidroxifenona), para llegar así al objeto de la reivindicación 20 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Por lo tanto, la reivindicación 20 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18) según los documentos D1 con D3 o D2 con D3. Puesto que las reivindicaciones dependientes 21 - 25 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

6. Conclusión

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2008234525	1 - 25	Nivel inventivo
D2	EP1741693	1 – 25	Nivel inventivo
D3	WO2005/058804	1 – 25	Nivel inventivo
D4	Artículo	1 – 25	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

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.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-03-26

Elaboró: Rubiela Pacanchique Vargas
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza