

# OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & A

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-081447- -00002-0000

Fecha: 2011-10-10 17:34:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 10

## FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

P2011/000126

### SOLICITUD DE:

1

☐

Corrección de Error Material.

☒

Modificación a una Solicitud.

2

**SOLICITANTE  
(71)**

**Nombre:** NOVARTIS AG

**Dirección:** Lichstrasse 35, CH-4056 Basel

**Nacionalidad Domicilio:** Suiza

**Lugar de Constitución:** Suiza

**Teléfono:** \_\_\_\_\_ **Fax:** \_\_\_\_\_

**E-mail:** \_\_\_\_\_

### IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

3

**REPRESENTANTE  
O APODERADO**

**Nombre:** CARLOS R. OLARTE

**Dirección:** Carrera 5 No. 34-03

Bogotá, D.C. Colombia

**Teléfono:** 601-7700 **Fax:** 601-7799

**E-mail:** office@olartemoure.com

### IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 79.782.747 Bta  
TP 74.295

4

**Número de expediente:**

11-081.447

5

**Descripción de la corrección o modificación solicitada** VER ANEXO ADJUNTO

6

**Comprobante de pago No.** 11-

**Fecha** Octubre de 2011

7

### Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa de modificaciones en trámite \$118.000

Comprobante de pago de la tasa de 4 reivindicaciones adicionales \$405.000

☐

Capítulo Reivindicatorio Modificado.

Poderes, si fuere el caso. Documento que soporta la cesión de Derechos.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8

**NOMBRE:** CARLOS R. OLARTE

**FIRMA:** \_\_\_\_\_

C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**NIT : 800.176.089-2**

- / -



**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

**RECIBO DE CAJA**

**No. 11 - 0099017**

Bogotá D.C., Octubre 07 de 2011 - 15:54:24

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO     |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 408398620 | 07/10/2011 | 3.748.000.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. | RENTISTICO                                          | CONCEPTO                           | Vr. UNIDITARIO | Vr. CONCEPTO        |
|-------|-----------------------------------------------------|------------------------------------|----------------|---------------------|
| 1     | 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL | 99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS | 388.000.00     | 388.000.00          |
|       |                                                     |                                    |                | <b>\$388.000.00</b> |

**SON: \*\*TRESCIENTOS OCHENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\***

Responsable \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 11-081447- -00002-0000**

Fecha: 2011-10-10 17:34:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 10

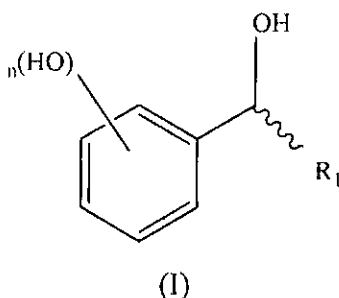
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: [www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co) e-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co) Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 7 de 2011 - 15:54:25

## CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO (Modificaciones Voluntarias)

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula general (I):



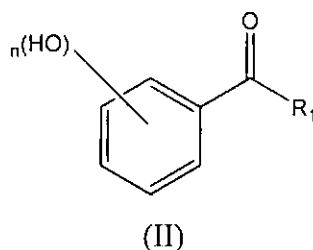
en donde:

$\text{R}_1$  = alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 20 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 20 átomos de carbono, haluro orgánico de 2 a 20 átomos de carbono, un arilo, un grupo amina o amida; y

$n = 1$  a  $5$ ;

comprendiendo este proceso:

(a) llevar a cabo una reducción catalítica asimétrica sobre una hidroxifenona de acuerdo con la siguiente fórmula general (II):



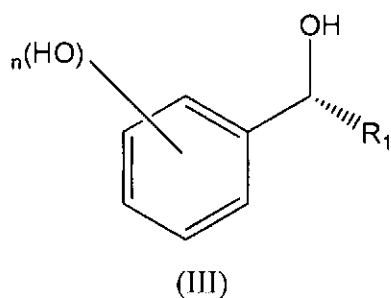
en donde:

$\text{R}_1$  = alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 20 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 20 átomos de carbono, haluro orgánico de 2 a 20 átomos de carbono, un arilo, un grupo que contiene amina o amida;

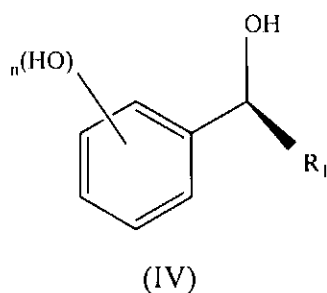
$n = 1$  a  $5$ ; y

en donde esta reducción catalítica asimétrica se lleva a cabo utilizando hidrogenación de transferencia, y en donde esta reducción catalítica asimétrica se lleva a cabo utilizando 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 o de un pro-fármaco de la misma.

2. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la cantidad del compuesto ópticamente activo (III) formado:



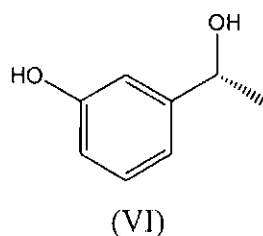
es mayor de la cantidad del compuesto ópticamente activo (IV):



3. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 ó 2, en donde la reducción catalítica asimétrica forma un exceso enantiomérico del compuesto (III) al compuesto (IV) de aproximadamente el 96 por ciento : 4 por ciento o más alto, de aproximadamente el 98 por ciento : 2 por ciento o más alto, o de aproximadamente el 99 por ciento : 1 por ciento o más alto.

4. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde, después de un paso de cristalización, el exceso enantiomérico del compuesto (III) al compuesto (IV) es de aproximadamente el 97 por ciento : 3 por ciento o más alto, de aproximadamente el 98 por ciento : 2 por ciento o más alto, de aproximadamente el 99 por ciento : 1 por ciento o más alto, o de aproximadamente >99.5 por ciento : aproximadamente <0.5 por ciento, o de aproximadamente >99.7 por ciento : aproximadamente <0.03 por ciento.

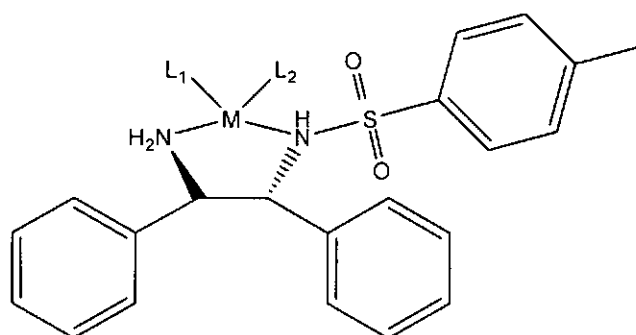
5. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde  $R_1$  es metilo y  $n = 1$ , y el compuesto preparado es el (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol, como se muestra en seguida en la fórmula (VI):



6. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la hidrogenación de transferencia se lleva a cabo utilizando un catalizador quiral basado en metal de transición en complejo, el cual contiene múltiples ligandos de arilo, mono-, bi- o poli-dentados.

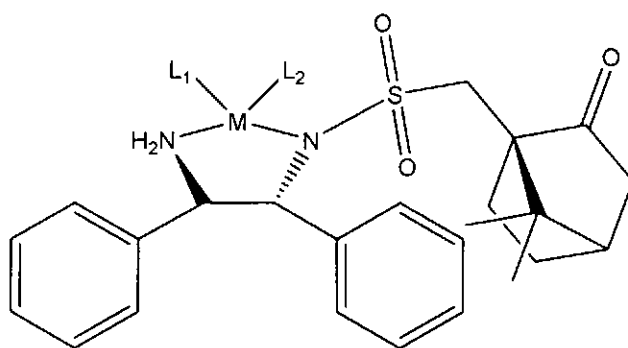
7. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde  $R_1$  = alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 20 átomos de carbono, o alquinilo de 2 a 20 átomos de carbono; y la rivastigmina está en la forma de una base libre o de una sal.

8. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la hidrogenación de transferencia se lleva a cabo utilizando un catalizador de metal quiral como se muestra en la estructura (VII) o (VIIa):



(VII)

o



(VIIa)

en donde:

M = un metal de transición:

$L_1$  = un grupo basado en arilo, un carbonilo, alquenilo de 2 a 20 átomos de carbono, o alquinilo de 2 a 20 átomos de carbono; y

$L_2$  = un haluro, un haluro orgánico, un haluro de boro, un sulfonato, nitrilos, carbenos, monóxido de carbono, fosfinas, un carbonilo, un grupo que contiene amina o amida.

9. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el metal de transición M es Ru, Rh, o Ir.

10. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 8 ó 9, en donde:

L<sub>1</sub> es *p*-cimeno, benceno, ciclo-octadieno, trifenil-fosfina, o norbornadieno, y/o

L<sub>2</sub> es cloruro, bromuro, yoduro, tetrafluoro-borato, tripentafluoro-fenil-borano (es decir, BARF), mesilato, trifluoro-acetato, triflato, metil-alilo, o acetyl-acetonato.

11. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la hidrogenación de transferencia se lleva a cabo utilizando un catalizador de metal quiral seleccionado a partir de cualquiera o una combinación de los siguientes: (1R,2R)-(-)-cloro-N-(4-toluen-sulfonil-1,2-difenil-etilen-diamina)-(p-cimeno)-rutenio; o (1R,2R)-(-)-N-4-toluen-sulfonil-1,2-difenil-etilen-diamina en combinación con dímero de cloruro de p-cimeno de rutenio.

12. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la hidrogenación de transferencia se lleva a cabo utilizando un catalizador de metal quiral, y el catalizador está presente en un intervalo de aproximadamente el 0.005 por ciento molar a aproximadamente el 5.0 por ciento molar, de aproximadamente el 0.01 por ciento molar a aproximadamente el 1.0 por ciento molar, o de aproximadamente el 0.05 por ciento molar a aproximadamente el 0.5 por ciento molar.

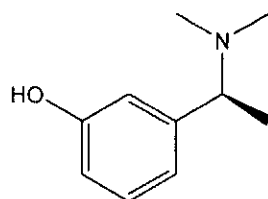
13. Un proceso para la preparación de un amino-alcohol quiral, en donde la hidroxifenona reducida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, forma un alcohol quiral, el cual se convierte por medio de una serie de pasos hasta un amino-alcohol quiral como sigue:

(a) llevar a cabo un paso de activación sobre los grupos hidroxilo del alcohol quiral formado, para formar los grupos hidroxil-alcohólicos activados y los grupos hidroxil-fenólicos activados sobre el alcohol quiral;

(b) llevar a cabo una sustitución nucleofílica sobre los grupos hidroxil-alcohólicos activados; y

(c) disociar los grupos hidroxil-fenólicos activados para formar el amino-alcohol quiral.

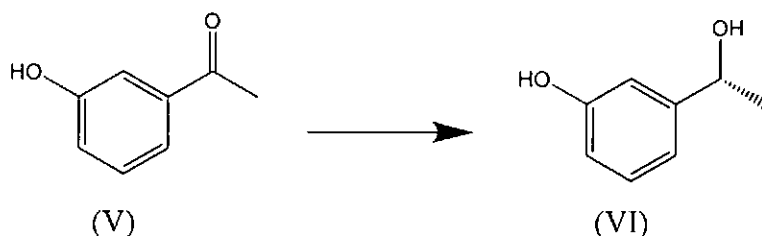
14. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 13, en donde la hidroxifenona de (R)-3-(Hidroxil-etil)-fenol reducida (compuesto VI) se convierte hasta el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol, el cual se muestra en seguida como la estructura (IX):



(IX)

15. Un proceso para la preparación del (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol de la fórmula (IX), el cual comprende:

(a) llevar a cabo una reducción catalítica asimétrica utilizando hidrogenación de transferencia sobre la 1-(3-hidroxi-fenil)-etanona (compuesto V), para formar el (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol (compuesto VI) como se muestra en seguida:



(b) llevar a cabo un paso de activación sobre los grupos hidroxilo del (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol formados, para formar los grupos hidroxil-alcohólicos activados y los grupos hidroxil-fenólicos activados sobre el (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol;

(c) llevar a cabo una sustitución nucleofílica sobre los grupos hidroxil-alcohólicos activados; y

(d) disociar los grupos hidroxil-fenólicos activados; en donde se forma el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol.

16. Un proceso para la preparación del (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol (compuesto IX), el cual comprende:

(a) reducir la 1-(3-hidroxi-fenil)-etanona de la fórmula (V) para formar el (R)-3-(Hidroxi-etil)-fenol de la fórmula (VI);

(b) transformar el (R)-3-(Hidroxi-etil)-fenol (compuesto VI) para formar el 3-(1-metan-sulfonilo-etil)-fenil-éster del ácido (R)-metan-sulfónico;

(c) llevar a cabo una sustitución nucleofílica sobre los grupos hidroxil-alcohólicos activados utilizando dimetil-amina; y

(d) transformar el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenil-éster del ácido metan-sulfónico para formar el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol quiral.

17. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 14 a 16, en donde el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol quiral (compuesto IX) obtenido, se purifica además mediante una cristalización.

18. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 17, en donde la cristalización es una cristalización cinética.

19. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 18, en donde la hidroxifenona reducida de (R)-3-(hidroxi-etil)-fenol (compuesto VI) se convierte hasta el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol (compuesto IX) de acuerdo con las reivindicaciones 14 a 18, en donde la proporción enantiomérica (S):(R) es de 90:10 o más alta, por ejemplo, de 95:5 o más alta, por ejemplo, de 99:1 o más alta, por ejemplo, de 99.5:0.5 o más alta, por ejemplo, de 99.9:0.1 o más alta.

20. Un proceso para la preparación de rivastigmina, el cual comprende:

- (i) llevar a cabo el proceso de las Reivindicaciones 15 ó 16,
- (ii) acilar adicionalmente el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol (compuesto IX)

para formar la rivastigmina, en donde el grupo hidroxilo fenólico del producto resultante se acila con un agente acilante de la fórmula  $C_2H_5(CH_3)NC(O)X$ , en donde X es OH o un grupo activador, por ejemplo, halógeno, para formar el N-etil-N-metil-carbamato de [3-[(1S)-1-dimetil-amino-etil]-fenilo], comprendiendo además el proceso opcionalmente resolver el producto final del paso (ii) para resolver el N-etil-N-metil-carbamato de [3-[(1S)-1-dimetil-amino-etil]-fenilo] a partir de su isómero (1R).

21. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 20, el cual comprende además:

- (i) poner en contacto la rivastigmina con un ácido farmacéuticamente aceptable, para formar una sal de adición de ácido de la misma; o
- (ii) incorporar la rivastigmina en un producto de suministro de fármaco; o
- (iii) poner en contacto la rivastigmina con un ácido farmacéuticamente aceptable, para formar una sal de adición de ácido de la misma, e incorporar la rivastigmina en un producto de suministro de fármaco.

22. El 3-(1-metan-sulfoniloxi-etil)-fenil-éster del ácido (R)-metan-sulfónico o el 3-(1-metan-sulfoniloxi-etil)-fenil-éster del ácido (S)-metan-sulfónico, o una mezcla de los mismos.

23. El 3-(1-dimetil-amino-etil)-fenil-éster del ácido (R)-metan-sulfónico o el 3-(1-dimetil-amino-etil)-fenil-éster del ácido (S)-metan-sulfónico, o una mezcla de los mismos.

24. El (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenil-metan-sulfonato o el (S)-3-(1-hidroxi-etil)-fenil-metan-sulfonato, o una mezcla de los mismos.

### **ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES**

- En la nueva Reivindicación 1 se combina la materia de las antiguas Reivindicaciones 1, 10 y 30;
- Las antiguas Reivindicaciones 9, 11, 14, 15, 19 a -21, 24 a 29, 31, 32, y 36 a 39, son las nuevas Reivindicaciones 5, 6, 8, 9, 11 a 26, respectivamente;
- Se introduce la nueva Reivindicación 7, la cual encuentra soporte en la Reivindicación 1 original;
- En la nueva Reivindicación 10 se combina la materia de las antiguas Reivindicaciones 16 y 17;