

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.

76

57260

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05078811 00000003 Folios: 20
Fecha (AMD): 2005-11-17 16:16:30
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: **Expediente No. 05 078811**

Solicitud de patente **PCT** fase nacional

Solicitud internacional No. PCT/EP2004/000640

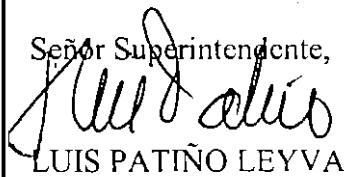
Solicitante: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

Yo, LUIS PATIÑO LEYVA, vecino de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 2698, obrando como apoderado sustituto en este negocio, me permito informar a usted que doy respuesta al Oficio No. 9472 notificado por estado el 14 de octubre de 2005, sobre la solicitud de patente de la referencia, en los siguientes términos:

1. Acompaño la traducción al español de los anexos del reporte de examen preliminar internacional.
2. En cuanto a la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente de los inventores al solicitante, éste ya fue presentado, según memorial radicado en ese despacho el día 31 de agosto de 2005. Acompaño copia del memorial, para su información.

En vista de lo anterior, solicito se sirva continuar con el trámite de esta solicitud.

Señor Superintendente,



LUIS PATIÑO LEYVA

C.C. No. 2.930.616 de Bogotá

T.P. No. 2698

mm.

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del tratado de Cooperación en materia de Patentes)

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o del agente DEAV2003/0009	PARA ACCIÓN Véase formulario PCT/IPEA/416	
Solicitud internacional nº PCT/EP2004/000640	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 27.01.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 11.02.2003
Clasificación internacional de patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional y CIP C07D213/50, C07D213/51, C07D213/38, C07D213/53		
Solicitante AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH		

1.	El presente informe preliminar internacional es el informe de examen, establecido por la Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme al Artículo 36.	
2.	Este INFORME comprende un total de 7 hojas, incluida la presente hoja de portada.	
3.	Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden:	
	a. ☒ (remitido al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de 2 hojas, descritas a continuación:	
	☒ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).	
	☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Recuadro I y en el Recuadro Suplementario.	
	b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de soporte(s) electrónico(s)), que contiene una lista de secuencias y/o tabla(s) relativas(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (véase Instrucción Administrativa 802).	
4.	El presente informe contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes:	
	☒ Recuadro I	Base de la opinión
	☐ Recuadro II	Prioridad
	☐ Recuadro III	No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial
	☐ Recuadro IV	Falta de unidad de invención
	☒ Recuadro V	Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración
	☐ Recuadro VI	Ciertos documentos citados
	☐ Recuadro VII	Defectos en la solicitud internacional
	☐ Recuadro VIII	Observaciones relativas a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición de examen preliminar internacional 03.09.2004	Fecha de terminación del presente informe 17.12.2004
Nombre y dirección postal de la administración encargada del examen preliminar internacional  Oficina Europea de Patentes – Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tél. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	Funcionario autorizado Frelon, D  Teléfono Nº +49 30 25901-312

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional n°
PCT/EP2004/000640

79

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada sobre este punto.

- ☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma, que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1.b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los **elementos*** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*:

Descripción, páginas:

1-15

como se depositaron inicialmente

Reivindicaciones, N°:

1 (parte), 2-19

como se depositaron inicialmente

1 (parte)

recibidas el 02.10.2004 con carta de 29.09.2004

- ☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) - véase recuadro suplementario relativo a listas de secuencias

3. ☐ Las modificaciones ha ocasionado la anulación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (*precisar*)
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (*precisar*)

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2.c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, N°s
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (*precisar*)
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (*precisar*)

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida"

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional nº
PCT/EP2004/000640

79

Recuadro V. Declaración motivada según el artículo 35.2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. Declaración

Novedad	Sí:	Reivindicaciones	1-19
	No:	Reivindicaciones	
Actividad inventiva	Sí:	Reivindicaciones	1-19
	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial	Sí:	Reivindicaciones	1-19
	No:	Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

véase hoja separada

80

Re Párrafo V.

1. Documentos citados

- D1: EP 0 291 673
- D2: BRUNNER, HENRI ET AL: MONATSCHEFT FÜR CHEMIE, vol. 133, no. 2, 2002, páginas 115-126
- D3: DATABASE CASREACT; LAMATTINA, JOHN L. ET AL recuperado de STN registro de DATABASE no. 106:138221
- D4: DATABASE CASREACT; SHARGHI, HASHEM ET AL recuperado de STN registro de DATABASE no. 134:280369
- D5: DATABASE CAPLUS; MORIARTY, ROBERT M. ET AL recuperado de STN registro de DATABASE no. 1987:119397
- D6: CHANG, ZEN YU ET AL: JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 55, no. 11, 1990, páginas 3464-3474
- D7: BLICKE, F. F. ET AL: JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 61, 1780 -2
- D8: ADKINS, HOMER ET AL: JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 66, 1944, páginas 1293-1295
- D9: CHUNG, JOHN Y. L. ET AL: TETRAHEDRON LETTERS, vol. 40, no. 37, 1999, páginas 6739-6743
- D10: DATABASE CASREACT; VAN DER MEER, S. ET AL recuperado de STN registro de DATABASE no. 48:18350
- D11: DATABASE CAPLUS; GROB, C. A. ET AL recuperado de STN registro de DATABASE 1964:431821
- D12: LAMATTINA J L ET AL: SYNTHESIS, no. 4, 1 Abril 1980, páginas 329-330
- D13: GANELLIN, C. ROBIN ET AL: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 38, no. 17, 1995, páginas 3342-3350
- D14: DATABASE CASREACT; DIVO, C. ET AL recuperado de STN registro de DATABASE no. 94:71043

2. Novedad

09

El procedimiento de tres etapas actualmente reivindicado (y las reivindicaciones 11 y 16 independientes para las etapas individuales) se puede analizar con respecto a la técnica anterior como sigue:

- etapa (a) de la reivindicación 1 y de la reivindicación 11:

La síntesis de oxima es un procedimiento generalmente bien conocido. Se pensó, dentro de la opinión escrita del ISA, que el *aislamiento* de un producto intermedio oximato de la fórmula (IX) constituiría la diferencia esencial y haría que las reivindicaciones 1 y 11 fuesen nuevas debido a que la formación de oximatos es conocida con la acción de *bases inorgánicas que introducen M^{n+}* sobre la misma oxima [véase D1 (NaHCO_3), D2 (primeramente NaOH y después K_2CO_3), D3 (NaOH), D4 (K_2CO_3), D5 (NaHCO_3), D6 (NaOH con alusión a D7)].

En la respuesta del 29.09.04 de la solicitante, se dice que el compuesto (IX) se hace reaccionar *in situ* con tosilato (X). Esto tiene al menos dos consecuencias: (1) si el compuesto (IX) no ha sido aislado para el fin de la invención, la individualización de una etapa (a) pertenece a la teoría de la reacción, y la reivindicación 11 es irrelevante debido a que reivindica materia que no existe independientemente per se; (2) la característica sobre la que se reconocería la novedad se ha de encontrar en otra parte. También debería establecerse claramente en la reivindicación principal.

- etapa (b) de la reivindicación 1 y de la reivindicación 16:

el principio de la tosilación de la oxima es conocido en D9 (haciendo también referencia a D3), D10 y D11. La etapa individualizada también puede aparecer como un concepto teórico y la reivindicación 16 debería ser suprimida.

- etapa (c) de la reivindicación 1:

La formación de un alfa-amino-acetal es conocida en D12, D9 (haciendo alusión a D3), D13 (haciendo también alusión a D3 y D13), D10 y D14.

Dado que también son conocidas diversas combinaciones de estas etapas (por ejemplo, (a) + (b) + (c) en D9, (a) + (b) en D3, (b) + (c) en D10), la secuencia de etapas no puede servir para fines de novedad. En su respuesta del 29.09.04 la solicitante acepta tomar como base para la novedad de la materia reivindicada el sistema bifásico en el que prosigue la etapa (b).

2. Actividad inventiva

3.1. El problema en el que se basa la presente solicitud consiste en proporcionar un procedimiento para la preparación de derivados de amino-cetalpiridina-sustituídos.

3.2. Los principios de cada una de las tres etapas constituyentes son conocidos. Además, D11 muestra que la tosilación de un compuesto de oxima que tiene un anillo de fenilo en lugar de un anillo de piridina como los compuestos de la presente invención, se puede tosilar a través de una sal oximato (actualmente un oximato de sodio).

Considerando el uso conocido de sales inorgánicas en procedimientos descritos en la técnica anterior, una persona experta puede deducir la posible formación intermedia de productos intermedios oximato. Al combinar las diversas enseñanzas de la técnica anterior, esta persona llegará directamente a la presente invención.

3.3. La respuesta a la opinión escrita del ISA no es clara y no supera todas la objeciones:

(1) no existe fórmula (X) que se encuentre entre corchetes;

(2) los únicos corchetes presentes en la solicitud se encuentran en torno a la fórmula (IX) y, como es usual en un caso de este tipo, se entienden que son necesarios para respetar la valencia de la correspondiente sal M^{n+} . Los corchetes no indican necesariamente que el compuesto (IX) se haga reaccionar *in situ* con el compuesto (X) y, además, no resulta evidente de la reivindicación principal que esta reacción sea una reacción *in situ*, es decir, las etapas (a) y (b) no están separadas;

(3) en ausencia de una parcialidad conocida, una persona experta había esperado que la reacción se llevara a cabo en un medio bifásico, ya que implica hacer reaccionar una sal de metal (IX) con un derivado orgánico (X). Si este rasgo ha de ser una característica esencial de la invención, debería demostrarse lo que es inesperado en este rasgo por sí mismo o en sus efectos. Adicionalmente, es conocido que los catalizadores de transferencia de fase son útiles para reforzar el comportamiento de sistemas bifásicos. Incidentalmente, la expresión "escasamente soluble en agua" puede ser una fuente de incertidumbre en cuanto al objeto de la invención (obsérvese que la descripción en la página 6, línea 15, menciona de forma inequívoca una "mezcla bifásica de agua y de disolvente insoluble en agua adecuado");

(4) La solicitante señala las ventajas que resultan de un sistema de reacción bifásico según se resume en la página 12: no es inmediatamente evidente el hecho de que dichas ventajas estén específica – e inesperadamente – ligadas al sistema bifásico.

4. Misceláneo

4.1. Se observa que la descripción puede ser engañosa, ya que dice que la invención proporciona también compuestos intermedios, dado que no se reivindica ningún compuesto de este tipo.

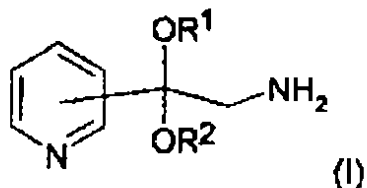
4.2. La expresión añadida en el proceso (c) "... un compuesto de fórmula (I) dosificando el compuesto (XI) ...", se dice que tiene su base en la página 10, línea 10. El término "dosificación" (o "dosificado" en la parte descriptiva) parece vago y no parece definir adecuadamente de qué se trata en la etapa (c).

4.3. En la reivindicación 16, el ácido p-toluenosulfónico debería haberse numerado (X) en lugar de (VII), ya que el número (VII) corresponde al caso cuando Y es Cl.

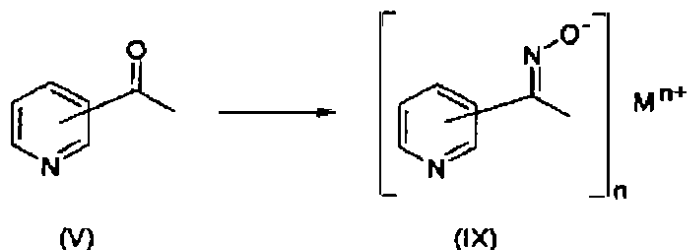
94

REIVINDICACIONES

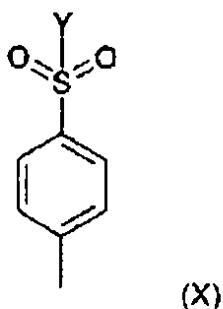
1. Un procedimiento para preparar derivados de 1-(piridinil)-1,1-dialcoxi-1-aminoetano de fórmula (I)



- 5 donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente del otro un alquilo (C_1-C_6), donde el grupo alquilo puede ser de cadena lineal o ramificada, o donde R^1 y R^2 forman junto con los átomos de oxígeno un cetal cíclico en que R^1 y R^2 juntos son un grupo alquildeno (C_2-C_4), y donde el radical piridina está sustituido en la posición 2, 3 o 4, que comprende,
- 10 en la etapa (a) del procedimiento, convertir la acetilpiridina de fórmula (V) usando una disolución acuosa de un compuesto de hidroxilamonio o una disolución acuosa de hidroxilamina, con la adición de una base inorgánica que comprende M^{n+} , a la sal metálica de acetilpiridinoxima de fórmula (IX), donde n es 1 o 2 y M^{n+} es un ión de metal alcalino o alcalinotérreo



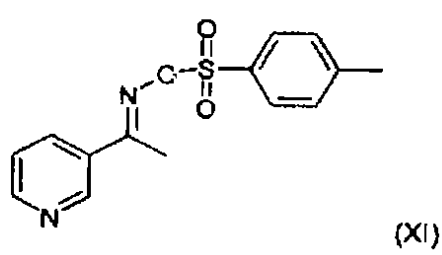
- 15 en la etapa (b) del procedimiento, hacer reaccionar la sal metálica de acetilpiridina de fórmula (IX) con una disolución de un derivado de ácido p-toluensulfónico (X) que contiene un grupo saliente Y



- 20 donde Y es F, Cl o Br, en un disolvente adecuado que es inmisible en agua o esca-

05

samente soluble en agua o soluble en agua o insoluble en agua para dar la acetilpiridintossiloxima de fórmula (XI)



- continuar la reacción en una mezcla bifásica de agua y disolvente adecuado, opcionalmente con el uso de uno o más catalizadores de transferencia de fase,
- 5 y, en la etapa (c) del procedimiento, convertir la acetilpiridintossiloxima de fórmula (XI) en un compuesto de la fórmula (I) dosificando compuesto (XI) a una mezcla de un alcóxido de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalino, un alcóxido de metal alcalinotérreo o un hidróxido de metal alcalinotérreo con un alcohol a un compuesto de fórmula (I), donde "alcóxido" significa $R^1 O^-$ y/o $R^2 O^-$, y donde alcohol significa $R^1 OH$ y/o $R^2 OH$, y R^1 y R^2 son cada uno como se define para el compuesto de fórmula (I),
- 10 y conducir el procedimiento de forma continua o discontinua independientemente para cada etapa (a) a (c) del procedimiento.
2. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde el radical piridina está sustituido en la posición 3.
- 15 3. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde R^1 y R^2 son cada uno un alquilo (C_1-C_6).
4. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde, en la etapa (a) del procedimiento se usan hidroxilamina, cloruro de hidroxilamonio o sulfato de hidroxilamonio.
- 20 5. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde, en la etapa (a) del procedimiento, M^{n+} significa Li^+ , Na^+ , K^+ o Ca^{2+} .
6. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde, en la etapa (a) del procedimiento, la base inorgánica que comprende M^{n+} es hidróxido de litio, hidróxido sódico, carbonato sódico, hidrógeno-carbonato de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio o hidróxido de calcio.
- 25 7. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde, en la etapa (b) del procedimiento el grupo saliente Y es Cl.
8. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde, en la etapa (b) del procedimiento el catalizador de transferencia de fase es una sal de amonio cuaternario de fórmula (XII) o una sal de fosfonio de fórmula (XIII)
- 30

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference DEAV2003/0009	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/PEA/416
International application No PCT/EP2004/000640	International filing date (day/month/year) 27.01.2004	Priority date (day/month/year) 11.02.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC: C07D213/50, C07D213/51, C07D213/38, C07D213/53		
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau a total of 2 sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 03.09.2004	Date of completion of this report 17.12.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority.  European Patent Office - Giltshiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	Authorized Officer Frelon, D Telephone No. +49 30 25901-312 	

12
07

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-15 as originally filed

Claims, Numbers

1 (part), 2-19 as originally filed
1 (part) received on 02.10.2004 with letter of 29.09.2004

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

13
08
88

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-19
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-19
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-19
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Re Item V.

1. Cited documents

- D1: EP 0 291 673
- D2: BRUNNER, HENRI ET AL: MONATSSHEFTE FUER CHEMIE, vol. 133, no. 2, 2002, pages 115-126
- D3: DATABASE CASREACT; LAMATTINA, JOHN L. ET AL retrieved from STN Database accession no. 106:138221
- D4: DATABASE CASREACT; SHARGHI, HASHEM ET AL retrieved from STN Database accession no. 134:280369
- D5: DATABASE CAPLUS; MORIARTY, ROBERT M. ET AL retrieved from STN Database accession no. 1987:119397
- D6: CHANG, ZEN YU ET AL: JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 55, no. 11, 1990, pages 3464-3474
- D7: BLICKE, F. F. ET AL: JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 61, 1780 -2
- D8: ADKINS, HOMER ET AL: JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 66, 1944, pages 1293-1295
- D9: CHUNG, JOHN Y. L. ET AL: TETRAHEDRON LETTERS, vol. 40, no. 37, 1999, pages 6739-6743
- D10: DATABASE CASREACT; VAN DER MEER, S. ET AL retrieved from STN Database accession no. 48:18350
- D11: DATABASE CAPLUS; GROB, C. A. ET AL retrieved from STN Database accession no. 1964:431821
- D12: LAMATTINA J L ET AL: SYNTHESIS, no. 4, 1 April 1980, pages 329-330
- D13: GANELLIN, C. ROBIN ET AL: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 38, no. 17, 1995, pages 3342-3350
- D14: DATABASE CASREACT; DIVO, C. ET AL retrieved from STN Database accession no. 94:71043

2. Novelty

The three step process presently claimed (and independent claims 11 and 16 for single steps) can be analysed with regard to the prior art as following:

- step (a) of claim 1 and claim 11:

The oxime synthesis is a generally well known process. It was thought within the written opinion of the ISA that the *isolation* of an oximate intermediate of formula (IX) would essentially make the difference and render claims 1 and 11 novel because the formation of oximates is known with the action of *inorganic bases introducing M⁺* on the same oxime [see D1 (NaHCO₃), D2 (firstly NaOH and later K₂CO₃), D3 (NaOH), D4 (K₂CO₃), D5 (NaHCO₃), D6 (NaOH referring to D7)].

In the Applicant's reply of 29.09.04, it is said that compound (IX) is reacted *in situ* with tosylate (X). This has at least two consequences: (1) if compound (IX) has not been isolated for the purpose of the invention, the individualization of a step (a) belongs to the theory of the reaction and claim 11 is irrelevant because it claims a subject-matter which does not exist independently *per se*; (2) the characteristic on which the novelty should be acknowledged is to be found elsewhere. It should be also clearly established in the main claim.

- step (b) of claim 1 and claim 16:

The principle of the tosylation of the oxime is known in D9 (also referring to D3), D10 and D11. The individualized step (b) may also appear as a theoretical concept and claim 16 should be deleted.

- step (c) of claim 1:

The formation of alpha-amino acetal is known in D12, D9 (referring to D3), D13 (also referring to D3 and D13), D10 and D14.

Since various combinations of these steps are also known (for instance, (a) + (b) + (c) in D9, (a) + (b) in D3, (b) + (c) in D10), the step sequence cannot serve the novelty purpose. In is reply of 29.09.04, the Applicant is willing to take as a basis for the novelty of the claimed subject-matter the biphasic system in which step (b) is proceeded.

46
an

3. Inventive step

3.1 The problem underlying the present application is to provide a process for the preparation of pyridine-substituted amino ketal derivatives. - safer?
- higher yield?

3.2 The principles of each one of the three constituting steps are known. Furthermore D11 shows that the tosylation of an oxime compound which has a phenyl ring in place of a pyridine ring like the compounds of the present invention, can be tosylated through an oximate salt (presently a sodium oximate). chemical
difference
between
phenyl
and pfp?

Considering the known use of inorganic salts in processes described in the prior art, a skilled person can deduce the possible intermediate formation of oximate intermediates. Combining the various teachings of the prior art, this person will come directly to the present invention.

3.3 The reply to the written opinion of the ISA is not clear and does not overcome all the objections:

- (1) there is no formula (X) to be found in square brackets;
- (2) the only square brackets present in the application are around formula (IX) and are understood, as usual in such a case, to be necessary to respect the valency of the corresponding salt M^{n+} . Brackets do not necessarily indicate that compound (IX) is reacted *in situ* with compound (X) and furthermore it is not straightforward from the main claim that this reaction is a *in situ* reaction, *i.e.* steps (a) and (b) are not separated;
- (3) in the absence of a known prejudice, a skilled person would have expected that the reaction is performed in a biphasic medium since it involves reacting a metal salt (IX) with an organic derivative (X). If this feature is to be an essential characteristic of the invention, it should be shown what is unexpected in this feature itself or in its effects. Additionally it is known that phase transfer catalysts are useful to enhance the performance of biphasic systems. Incidentally, the expression "sparingly water-soluble" may be source of uncertainty as to the very object of the invention (note that the description on page 6, line 15, unambiguously mentions a "biphasic mixture of water and suitable water-insoluble solvent");
- (4) the Applicant points out the advantages resulting from a biphasic reaction system as summarized on page 12: it is not immediately apparent that the said advantages are

specifically -and unexpectedly- linked to the biphasic system.

4. Miscellaneous

4.1 It is noted that the description may be misleading as it says that the invention provides also intermediate compounds since no such compound is claimed.

↓
delete in
description?

4.2 The added expression in the process (c) "...a compound of formula (I) by metering compound (XI) to..." is said to take basis on page 10, line 10. The term "metering" (or "metered" in the description) appears vague and does not seem to properly define what step (c) is about.

↓
"adding"
instead of
"metering"

4.3 In claim 16, the p-toluenesulfonic acid should have been numbered (X) instead of (VII), since the number (VII) corresponds to the case where Y is Cl.

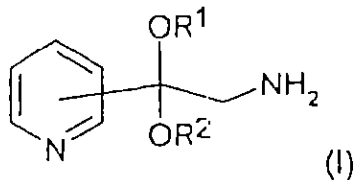
OK.

18
93

What is claimed is:

1. A process for preparing 1-(pyridinyl)-1,1-dialkoxy-1-aminoethane derivatives of the formula (I)

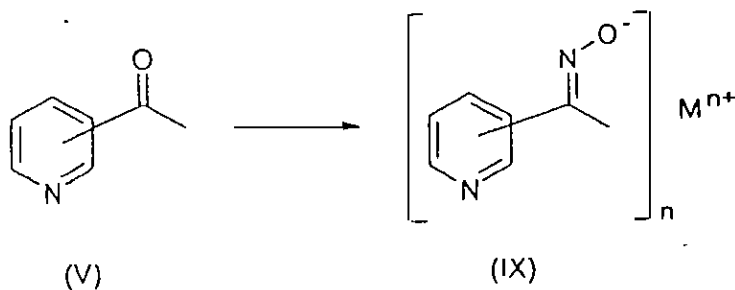
5



where R^1 and R^2 are each independently (C₁-C₆)-alkyl, where the alkyl group may be straight-chain or branched, or where R^1 and R^2 together with the oxygen atoms form a cyclic ketal in which R^1 and R^2 together are a (C₂-C₄)-alkylidene group, and where the pyridine radical is substituted in the 2-, 3- or 4-position,

which comprises,

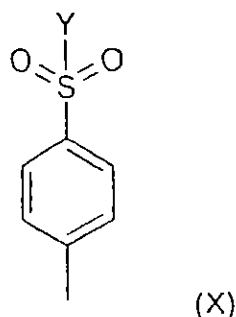
- 15 in process step (a), converting acetylpyridine of the formula (V) using an aqueous solution of a hydroxylammonium compound or an aqueous solution of hydroxylamine, with the addition of an inorganic base comprising M^{n+} , to the acetylpyridine oxime metal salt of the formula (IX) where n is 1 or 2 and M^{n+} is an alkali metal or alkaline earth metal ion



AMENDED SHEET

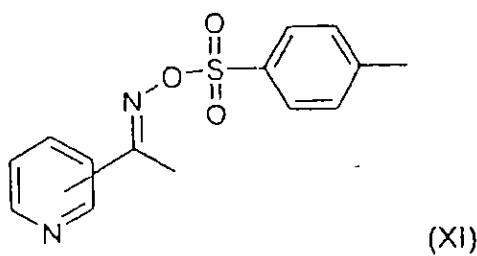
94

in process step (b), reacting the acetylpyridine metal salt of the formula (IX) with a solution of a p-toluenesulfonic acid derivative (X) containing a leaving group Y



5

where Y is F, Cl or Br, in a suitable solvent which is water-immiscible or sparingly water-soluble or water-insoluble to give the acetylpyridine tosyl oxime of the formula (XI)



10

the reaction proceeding in a biphasic mixture of water and suitable solvent, optionally with the use of one or more phase transfer catalysts,

15

and, in process step (c), converting acetylpyridine tosyl oxime of the formula (XI) to a compound of the formula (I) by metering compound (XI) to a mixture of an alkali metal alkoxide, an alkali metal hydroxide, an alkaline earth metal alkoxide or an alkaline earth metal hydroxide with an alcohol to a compound of the formula (I), where "alkoxide" means R^1O^- and/or R^2O^- , and where alcohol means R^1OH and/or R^2OH ,

20 and R^1 and R^2 are each as defined for the compound of the formula (I),

57260

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicacion : 05/078811

Folios: 5

Fecha (AMD): 2005-08-31 16:16:46

Tramite : 011 PCT-PRIENT 379 FASE NACIONAL COMPLETA

Dependencia: 2664 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: **Expediente No. 05 078811**

Solicitud de patente **PCT** fase nacional.

Solicitud internacional No. PCT/EP2004/000640

Solicitante: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH.

Yo, LUIS PATIÑO LEYVA, vecino de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 2698, obrando como apoderado sustituto en este negocio, manifiesto a usted que acompaño al presente memorial, para que sea agregado al expediente de la referencia, el documento en el que consta la cesión del derecho a la patente de los inventores al solicitante, debidamente traducido y legalizado.

Señor Superintendente,

LUIS PATIÑO LEYVA

C.C. No. 2.930.616 de Bogotá

T.P. No. 2698

mm.