

CAVELIER

ABOGADOS

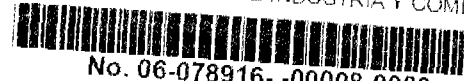
www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 3
BOGOTA 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-078916- -00008-0000

Fecha: 2008-07-16 17:08:15 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act 467 SOLICIPRORROGA Folios: 2

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 467

Referencia : Expediente No. 06.078.916
Asunto : Solicitud de Patente para **METODO PARA LA
SEPARACION DE LOS INTERMEDIARIOS QUE
PUEDE SER UTILIZADO PARA LA PREPARACION
DE ESCITALOPRAM**
Solicitante : H. LUNDBECK A/S
Clase : C07C 253/030, C07C 253/034
Sociedad Opositora : **TECNOQUIMICAS S. A.**

1. Yo, Emilio FERRERO, como apoderado del solicitante, en el asunto antes identificado, atentamente solicito a Usted se sirva concederme un plazo de sesenta (60) días, para atender el oficio No. **5212** notificados por fijación en lista del 18 de abril de 2008.

2. Presento con este memorial, el recibo expedido por el Fondo Especial de la Superintendencia de Industria y Comercio, en donde costa el pago hecho por valor de \$75.000 en conformidad con lo dispuesto en la resolución No. 44372 del 26 de diciembre de 2007.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

N. T. 08-10-2008

COLO-03003-264-008-5
COLO-03003-841-054-1
ASG\JMS\ID-130615\WPCL3003
No. M-2008-130615\ASG

3
7-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-078916- -00008-0000

Fecha: 2008-07-16 17:08:15 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 457 SOLICIPRORROGA Folios. 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 53.590
FECHA : JULIO 7 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062794387	664061	07/07/2008	21,445,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	
	31 PRORROGA DE TERMINOS	75,000.00
	TOTAL :	\$ 75,000.00

SON: SETENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Cdo 03003-264-0085

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0960

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

217
No 06-078916-00009-0000
ESTADO DE PATENTES DE INVENCION
DEL INSTITUTO VENEZOLANO DE PATENTES NACIONALES
BOGOTÁ, COLOMBIA - 14 de 11

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 449

Referencia : Expediente No. 06-078916
Asunto : Solcicitud de patente para: **MÉTODO PARA LA
SEPARACIÓN DE LOS INTERMEDIARIOS QUE PUEDEN
SER UTILIZADOS PARA LA PREPARACIÓN DE
ESCITALOPRAM**
Solicitante : H. LUNDBECK A/S
Clase : C07C 253/030, C07C 253/034
Opositores : PROCAPS S.A. y TECNOQUÍMICAS S.A.
Fecha solicitud: Agosto 10 de 2006

1. ALEGATOS CONTESTACIÓN OPOSICIÓN

Yo, Emilio FERRERO, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, por el presente escrito doy respuesta a las oposiciones formuladas por:

-El Doctor José Luis REYES VILLAMIZAR, apoderado de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.**, opositora en el asunto de la referencia.

-La Doctora Eliana Isaura MORENO BOHORQUEZ, apoderada de la sociedad **PROCAPS S.A.**, opositora en el asunto de la referencia.

2. CONTESTACIÓN DENTRO DEL TÉRMINO LEGAL

El oficio No. 5212, en el cual su Despacho dispuso otorgar a mi representada término para presentar sus argumentaciones a favor de la patentabilidad del invento de que trata el asunto en referencia, me fue notificado por fijación en lista el 18 de abril de 2008. Mediante memorial radicado el día 16 de julio de 2007, solicité plazo de sesenta (60) días para atender el oficio No. 5212 Por lo tanto, la presente defensa es presentada en tiempo oportuno.

El oficio No. 5213, en el cual su Despacho dispuso otorgar a mi representada término para presentar sus argumentaciones a favor de la patentabilidad del invento de que trata el asunto en referencia, me fue notificado por fijación en lista el 18 de abril de 2008. Mediante memorial radicado el día 16 de julio de 2007, solicité plazo de sesenta (60) días para atender el oficio No. 5213. Por lo tanto, la presente defensa es presentada en tiempo oportuno.

3. RESPUESTA A LAS PETICIONES

Me opongo a las peticiones de las sociedades opositoras y en consecuencia, solicito a ese Despacho que con fundamento en las consideraciones de hecho y de derecho que se presentan en este escrito se declaren sin fundamento las oposiciones presentadas por las sociedades **PROCAPS S.A.** y **TECNOQUÍMICAS S.A.**

En consecuencia, se declare que el invento titulado **MÉTODO PARA LA SEPARACIÓN DE LOS INTERMEDIARIOS QUE PUEDEN SER UTILIZADOS PARA LA PREPARACIÓN DE ESCITALOPRAM** cumple con los requisitos exigidos en el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y demás normas concordantes.

4. FUNDAMENTO FÁCTICO DE LA OPOSICIÓN

A continuación procederé a enumerar los argumentos que la opositora **TECNOQUÍMICAS S.A.** considera pertinentes para presentar oposición a la presente solicitud:

1.1 En el escrito de oposición se señala que la presente invención relacionada con un método para la separación de los intermediarios que pueden ser utilizados para la preparación de escitalopram, carece de altura inventiva.

1.2 Adicionalmente se han citado dos anterioridades, las cuales han sido consideradas por la opositora como el estado de la técnica más cercano. Ahora bien, los argumentos que según la opositora afectan la patentabilidad de la presente solicitud dadas las diferentes anterioridades son los siguientes:

CAVELIER

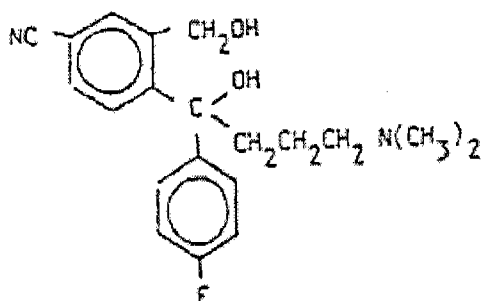
ABOGADOS

2/6
05

1.2.1 Anterioridad: EP 0347066 (Publicada el 20 de diciembre de 1989): NEW ENANTIOMERS AND THEIR ISOLATION; se relaciona con dos enantiómeros novedosos de la droga antidepresiva 1-(3-dimetilaminopropil)-1-(4'-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-5-carbonitrilo (citalopram). Se menciona que ha sido posible resolver el intermediario 4-(4-dimetilamino)-1-(4-fluorofenil)-1-(hidroxibutil)-3-(hidroximetil)benzonitrilo, II, en sus enantiómeros y una forma estereoselectiva de convertir estos enantiómeros en los correspondientes enantiómeros de citalopram. Adicionalmente se menciona que la invención incluye un método para sintetizar el citalopram a partir del compuesto de diol II por esterificación del primer grupo alcohol a un éster lábil, que bajo la presencia de una base genera el cierre espontáneo del anillo, ó el enantiómero de citalopram correspondiente conservando la estereoconfiguración si se esterifica el enantiomero puro de II.

La opositora entonces procede a presentar el diagrama de reacción y las reivindicaciones 1, 6 y 8 relacionadas con el citalopram y los métodos de preparación del mismo.

Según la opositora, se puede apreciar claramente que en esta anterioridad ya se utilizaba el intermediario de fórmula:



para la posterior esterificación selectiva del hidroxilo del grupo sustituyente del alcohol primario y que asimismo, se describen las condiciones de reacción tales como el medio orgánico y las temperaturas de reacción, así como el uso de una base fuerte tipo alcóxido.

La opositora por último menciona que si bien los grupos y fuentes de acilación del grupo hidroxilo, así como la manera de resolución de la anterioridad no son idénticos a los de la presente solicitud, las

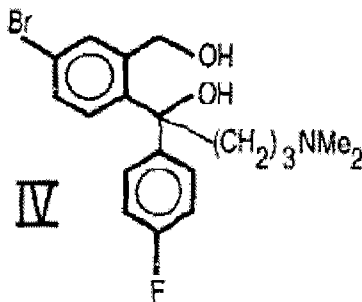
características químicas de los grupos acilantes son muy similares y además el método conlleva a la esterificación selectiva del mismo grupo hidroxilo para la resolución de los enantiómeros R y S.

De acuerdo con lo anterior, una persona medianamente versada en la materia derivaría de manera obvia lo esencial del método de la presente solicitud.

1.2.2 Anterioridad: WO2003087081 (Publicada el 23 de octubre de 2003): PROCESS AND INTERMEDIATES FOR PREPARING ESCITALOPRAM; revela una síntesis alternativa de escitalopram que inicia con 5-bromoftaluro vía el intermediario diol (4-bromo-2-(hidroximetil)fenil)-(4-fluorofenil) metanol. De acuerdo con el proceso de la invención, el intermediario diol racémico es convertido a una forma enantiomérica enriquecida. Preferiblemente, el intermediario monoéster es formado por la reacción del intermediario diol racémico con un ácido o un derivado de ácido reactivo, el ácido o derivado seleccionados para producir una sal cristalina.

La opositora presenta el diagrama correspondiente a la reacción indicada y las reivindicaciones 1 a 4, relacionadas con el proceso de preparación del enantiómero enriquecido (4-bromo-2-(hidroximetil)fenil)-((4-fluorofenil) metanol).

Según la opositora, se puede apreciar claramente que en esta anterioridad ya se utilizaba el intermediario de fórmula:



que reacciona posteriormente con un derivado de ácido, preferiblemente un anhídrido, para obtener un intermediario monoesterificado en una mezcla racémica de la cual posteriormente se resuelven y aíslan los respectivos enantiómeros R y S y que asimismo,

se describen las condiciones de reacción tales como el medio orgánico y las temperaturas de reacción, así como el uso de una base fuerte.

La opositora nuevamente menciona que si bien los grupos y fuentes de acilación para la formación del intermediario monoesterificado no son los mismos que los de la presente solicitud, las características químicas de los grupos acilantes son muy similares (anhídridos) y además el método conlleva a la esterificación selectiva del mismo grupo hidroxilo para la resolución de los enantiómeros R y S.

De acuerdo con lo anterior, una persona medianamente versada en la materia derivaría de manera obvia lo esencial del método de la presente solicitud.

La opositora entonces cita un tercer documento buscando explicar por qué la presente solicitud sería obvia, ya que éste revela una acilación enzimática para la obtención de escitalopram: "ENZIMATIC RESOLUTION OF A QUATERNARY STEREOGENIC CENTRE AS THE KEY STEP IN THE SYNTHESIS OF (S)-(+)-CITALOPRAM". Según la opositora, esta publicación expone claramente la utilización de la resolución por catálisis enzimática del diol intermediario para la obtención de escitalopram.

1.3 Por su parte, los argumentos que la opositora **PROCAPS S.A.** considera pertinentes para presentar oposición a la presente solicitud son los siguientes:

En el escrito de oposición se señala que la presente invención, carece de altura inventiva.

1.4 se han citado dos anterioridades, las cuales han sido consideradas por la opositora como el estado de la técnica más cercano. Ahora bien, los argumentos que según la opositora afectan la patentabilidad de la presente solicitud dadas las diferentes anterioridades son los siguientes:

1.4.1 Anterioridad D1: ES2169709 (Publicada el 1 de julio de 2002): revela un método para la preparación de citalopram, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IV) con haluro de 3-(N, N-dimetilamino)-propil-magnesio. De acuerdo con la opositora, este documento se refiere a métodos para preparar citalopram y revela varios

219
2013

enantiómeros usados en la preparación de antidepresivos, incluyendo el uso de compuestos intermedios homólogos a los descritos en la presente solicitud.

1.4.2 Anterioridad D2: ES2068891 (Publicada el 20 de diciembre de 1989): esta una de las anterioridades citadas por la opositora **TECNOQUÍMICAS S.A.**

1.5 La opositora entonces afirma que es evidente que la solicitud carece de altura inventiva porque al combinarse los documentos D1 y D2, es posible deducir la presente invención.

En consecuencia, las partes opositoras solicitan a su Despacho negar la concesión del privilegio de patente solicitada por mi representada.

5. RESPUESTA A LOS HECHOS Y ALEGATOS

A continuación presento a su Despacho las razones que demuestran que contrario a lo señalado por los apoderados de las sociedades opositoras, el invento para el cual se solicita la protección a través de la concesión de la patente en el expediente de la referencia, cumple cabalmente con los requisitos del artículo 14 y demás normas concordantes de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Además, los argumentos que aquí se presentan demuestran que los fundamentos de la opositora carecen de fundamento válido y por tanto, no pueden ni deben ser tomados en cuenta para negar la patente solicitada.

En efecto, me referiré a cada uno de los documentos que en contra de la patentabilidad del invento titulado **MÉTODO PARA LA SEPARACIÓN DE LOS INTERMEDIARIOS QUE PUEDEN SER UTILIZADOS PARA LA PREPARACIÓN DE ESCITALOPRAM** presentan las partes opositoras:

5.1 Inicialmente es relevante poner de presente que tal como indica el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina: "La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona

CAVELIER

ABOGADOS

versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)". De esta manera, el método problema-solución indica que los documentos citados deben revelar sugerencias y enseñanzas claras para el técnico en la materia que lo lleven a obtener la presente invención.

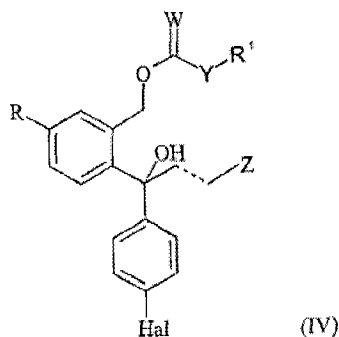
Adicionalmente, el mismo Manual señala que el primer paso del método problema-solución es establecer cuál es el estado del arte más cercano, es decir, frente al cual se debe comparar la invención, documentos que no pueden exceder de dos (2) y que deben estar dirigidos a la solución del mismo problema técnico. A este respecto, el manual menciona: "En principio se considera que la combinación de más de dos documentos (...) no es obvia para una persona versada en la materia técnica correspondiente, al menos que tal combinación haya sido definida en alguna parte como posible. Por lo tanto, como normal general, no se utilizarán más de dos documentos para atacar el nivel inventivo de la materia de una reivindicación".

Resulta entonces claro que la parte opositora **TECNOQUÍMICAS S.A** ha pasado por alto los anteriores lineamientos para efectuar el estudio de nivel inventivo, pues se limita a indicar tres (3) documentos y a realizar una copia textual de apartes en inglés de las anterioridades con los cuales pretende que el lector entienda **claramente** por qué llevan al técnico versado en la materia a obtener la presente invención.

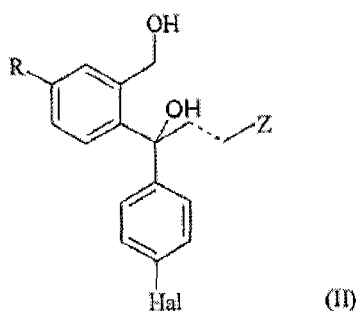
Por su parte, aunque la opositora **PROCAPS S.A.** cita sólo dos (2) documentos, las explicaciones referentes a la anterioridad D1 son pocas y sólo se indica que en la página 5 de este documento se revela la reacción de la 5-cianoftalida con un haluro de 4-fluorofenil magnesio seguida de una reacción R-X. Por lo tanto, la opositora se abstiene de demostrar en qué lugar del documento se "revelan varios enantiómeros usados en la preparación de antidepresivos, incluyendo el uso de compuestos intermedios homólogos a los descritos en la presente solicitud" y tampoco presenta argumentos que soporten la afirmación de que la combinación de este documento con D2 permita derivar de manera obvia y/o evidente la presente invención.

Sin embargo, a pesar de las anteriores deficiencias técnicas de las oposiciones formuladas a la presente solicitud de patente, las cuales demostrarían per se el carácter infundado de las mismas, procederemos a continuación a exponer los argumentos por los cuales la presente invención es novedosa e inventiva frente a las anterioridades citadas.

En primer lugar se desea manifestar que la característica clave de la presente invención, tal como se ha revelado y reclamado para la presente reacción, es la separación de un éster de fórmula IV:



a partir del diol de fórmula II:



por la reacción de la mezcla con un anhídrido cíclico o imida, por lo cual el diol de fórmula II es convertido en un éster acídico que puede ser separado del éster de fórmula IV a través de una extracción ácido-base, precipitación o adsorción sobre una resina básica.

Ahora bien, con respecto a las anterioridades se tiene que:

5.1.1 Anterioridad: EP0347066 (citada por TECNOQUÍMICAS S.A.): esta anterioridad es el mismo documento D2: ES2068891 citado por **PROCAPS S.A.**

Handwritten signature/initials

En este documento se presentan dos métodos para la preparación del escitalopram. Ninguno de estos métodos incluye la separación de un éster de fórmula IV a partir de un diol de fórmula II por la reacción de la mezcla con un anhídrido cíclico o imida, por lo cual el diol de fórmula II es convertido en un éster ácido que puede ser separado del éster de fórmula IV por una extracción ácido-base.

Teniendo en cuenta que las enseñanzas de esta anterioridad no llevan a un técnico versado en la materia a obtener la presente invención ya que no revelan o enseñan las características técnicas esenciales relacionadas con la reacción tal como acá es reivindicada, este documento no es una anterioridad válida que pueda afectar su nivel inventivo, pues de acuerdo con el método problema-solución no hacen obvio y/o evidente la misma para un técnico medio en la materia.

5.1.2 Anterioridad WO2003087081 (citada por TECNOQUÍMICAS S.A.): revela un método para la preparación de escitalopram, el cual no incluye la separación de un éster de fórmula IV a partir de un diol de fórmula II por la reacción de la mezcla con un anhídrido cíclico o imida, por lo cual el diol de fórmula II es convertido en un éster ácido que puede ser separado del éster de fórmula IV por una extracción ácido-base.

Dado que este documento tampoco revela enseñanzas o sugerencias que lleven a un técnico medio en la materia a obtener la presente invención tal como acá es reivindicada, no es una anterioridad válida capaz de afectar su nivel inventivo.

5.1.3 Anterioridad D1:ES2169709 (citada por PROCAPS S.A.): este documento se relaciona con un método para la preparación del escitalopram. Sin embargo, tal como ha sucedido con las otras anterioridades, el método revelado por este documento no incluye la separación de un éster de fórmula IV a partir de un diol de fórmula II por la reacción de la mezcla con un anhídrido cíclico o imida, por lo cual el diol de fórmula II es convertido en un éster ácido que puede ser separado del éster de fórmula IV por una extracción ácido-base.

Dado que este documento tampoco revela enseñanzas o sugerencias que lleven a un técnico medio en la materia a obtener la presente

CAVELIER

ABOGADOS

invención tal como es reivindicada, no es una anterioridad válida capaz de afectar su nivel inventivo.

Ahora bien, si ninguna de estas anterioridades revela, enseña ó sugiere características técnicas que puedan llevar al técnico medio en la materia a obtener la presente invención, no se entiende entonces cómo el técnico se vería motivado a guiarse por el documento ENZIMATIC RESOLUTION OF A QUATERNARY STEREOGENIC CENTRE AS THE KEY STEP IN THE SYNTHESIS OF (S)-(+)-CITALOPRAM para combinarlo con las enseñanzas de los documentos citados, que al contrario de lo que afirman las opositoras, alejan al técnico del método reivindicado en la presente solicitud.

Es importante por último indicar que muchas de las características que las opositoras han presentado como "ya reveladas" por los documentos para fundamentar su oposición, han sido igualmente consideradas como conocidas por el solicitante, tal como se indica en la descripción para la mejora de la pureza óptica del producto de escitalopram (página 16), la preparación del citalopram racémico a través de un medio ácido (página 16) o la mezcla de partida que puede prepararse por acilación enzimática (página 16), los agentes de acilación (página 18), la conversión de un R halógeno en un ciano (página 24), la conversión de un grupo bromo en un grupo ciano (página 24), la conversión de un grupo halógeno o triflato en un grupo ciano por cianación con una fuente de cianuro en presencia de un catalizador (página 24), la preparación de los compuestos racémicos de fórmula (II) (página 24), las conversiones de Z a los compuestos correspondientes de dimetilaminometilo (página 26).

Lo anterior, por cuanto dichas características no son las características técnicas de la presente invención y por ende no son determinantes para evaluar el nivel inventivo de la misma.

Así entonces, se debe aclarar que las características esenciales relevantes y que le dan nivel inventivo a la presente invención son las indicadas más arriba y no las utilizadas por las opositoras como fundamento del escrito de oposición, lo cual demuestra que las mismas no entendieron el verdadero alcance de la presente invención.

224
2009

6. PETICIONES

Con fundamento en lo anterior solicito a ese Despacho lo siguiente:

6.1 Declarar infundada la oposición presentada por **TECNOQUÍMICAS S.A.**

6.2 Declarar infundada la oposición presentada por **PROCAPS S.A.**

6.3 Declarar que el invento titulado **MÉTODO PARA LA SEPARACIÓN DE LOS INTERMEDIARIOS QUE PUEDEN SER UTILIZADOS PARA LA PREPARACIÓN DE ESCITALOPRAM** para el cual mi representada solicita el otorgamiento de la patente de invención cumple con los requisitos del artículo 14 y concordantes de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

7. NOTIFICACIONES

Mi representada y yo recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi oficina de abogado ubicada en la Carrera 4ª No. 72-35 de la ciudad de Bogotá, D.C.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO
T.P.A No. 31.929

COLO-03003-841-054-1
COLO-03003-264-007-7
COLO-03003-264-008-5
JMS\JMS\ID-135930\WPCL3003
No. M-2008-135930\JMS

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
23 October 2003 (23.10.2003)

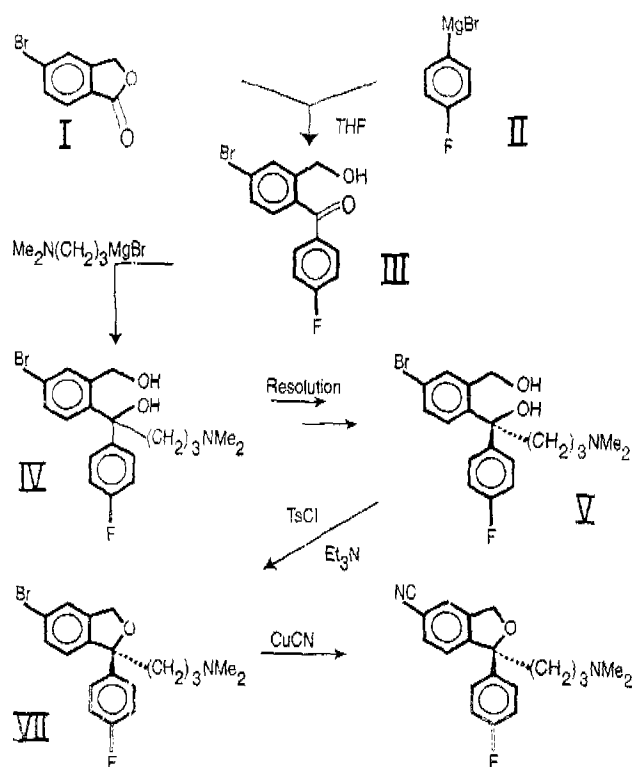
PCT

(10) International Publication Number
WO 03/087081 A1

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 307/87, C07C 69/63, 33/46, 69/16
- (21) International Application Number: PCT/CA03/00522
- (22) International Filing Date: 8 April 2003 (08.04.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 2,381,341 9 April 2002 (09.04.2002) CA
- (71) Applicant (for all designated States except US): TORCAN CHEMICAL LTD. [CA/CA]; 110 Industrial Parkway North, P.O. Box 308, Aurora, Ontario L4G 3H4 (CA).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): TSE, Hoi, Lun, Allan [CA/CA]; Unit 1, Crockhamhill Drive, Scarborough, Ontario M1S 3H1 (CA).
- (74) Agents: JOACHIM, Roland, H. et al.; Ridout & Maybee LLP, One Queen Street East, Suite 2400, Toronto, Ontario M5C 3B1 (CA).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NT, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: PROCESS AND INTERMEDIATES FOR PREPARING ESCITALOPRAM



(57) Abstract: The antidepressant drug Escitalopram is prepared from 5-bromophthalide via the diol intermediate (4-bromo-2-(hydroxymethyl)phenyl)-(4-fluorophenyl)methanol.

The racemic diol intermediate is converted to an enantiomerically enriched form by first converting the diol to a monoester intermediate and then reacting the monoester intermediate with an optically active acid, most preferably (+)-di-p-toluoyl tartaric acid, to form a salt. The salt is then crystallized to recover an enantiomerically enriched, crystalline form thereof. The monoester intermediate is preferably formed by reacting the racemic diol intermediate with an acid or a reactive acid derivative which, in a particularly preferred embodiment, is acetic anhydride.

(Escitalopram)

WO 03/087081 A1

276
229

-2-

The need exists for alternate synthetic routes for preparation of Escitalopram.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides an alternative synthesis of Escitalopram which
5 begins with 5-bromophthalide and proceeds via the diol intermediate (4-bromo-2-(hydroxymethyl)phenyl)-(4-fluorophenyl)methanol. According to the process of the invention, the racemic diol intermediate is converted to an enantiomerically enriched form by first converting the diol to a monoester intermediate and then reacting the monoester intermediate with an optically
10 active acid to form a salt. The salt is then crystallized to recover an enantiomerically enriched, crystalline form thereof.

Preferably, the monoester intermediate is formed by reacting the racemic diol intermediate with an acid or a reactive acid derivative, the acid or derivative
15 thereof being selected to yield a crystalline salt. In a particularly preferred embodiment, the racemic diol intermediate reacts with acetic anhydride, which yields the highly crystalline monoacetate ester of the diol intermediate, a novel compound.

20 Similarly, the optically active acid is selected to yield a salt which is highly crystalline and which is enriched in an enantiomer thereof. In a particularly preferred embodiment of the invention, the optically active acid is (+)-di-p-toluoyl tartaric acid.

25 After isolation in an enantiomerically enriched, crystalline form, the salt is neutralized and hydrolyzed to yield the optically active diol intermediate, which is then converted to Escitalopram by dehydration and by replacement of the 5-bromo group by a nitrile function.

30 In one aspect, the present invention provides a process for preparing escitalopram, comprising: (a) reacting 5-bromophthalide with 4-fluorophenylmagnesium bromide to produce 4-bromo-2-hydroxymethyl-4'-

227
286

-6-

- The first step in the resolution of racemic (4-bromo-2-(hydroxymethyl)phenyl)-(4-fluorophenyl)methanol involves conversion of racemic (4-bromo-2-(hydroxymethyl)phenyl)-(4-fluorophenyl)methanol to a racemic ester intermediate by reaction with a carboxylic acid or a reactive derivative thereof, such as a halide or anhydride of a carboxylic acid. Preferably the carboxylic acid or reactive derivative thereof is selected to generate a crystalline ester derivative of racemic (4-bromo-2-(hydroxymethyl)phenyl)-(4-fluorophenyl)methanol
- 10 In a particularly preferred embodiment of the invention illustrated in Figure 2, racemic (4-bromo-2-(hydroxymethyl)phenyl)-(4-fluorophenyl)methanol is reacted with acetic anhydride to form the racemic monoacetate ester intermediate identified in Figure 2 as formula VI. The inventors have found the racemic monoacetate ester intermediate to be a highly crystalline material
- 15 which is preferably isolated by crystallization from the reaction mixture. The yield of the isolated intermediate is typically about 60 percent.

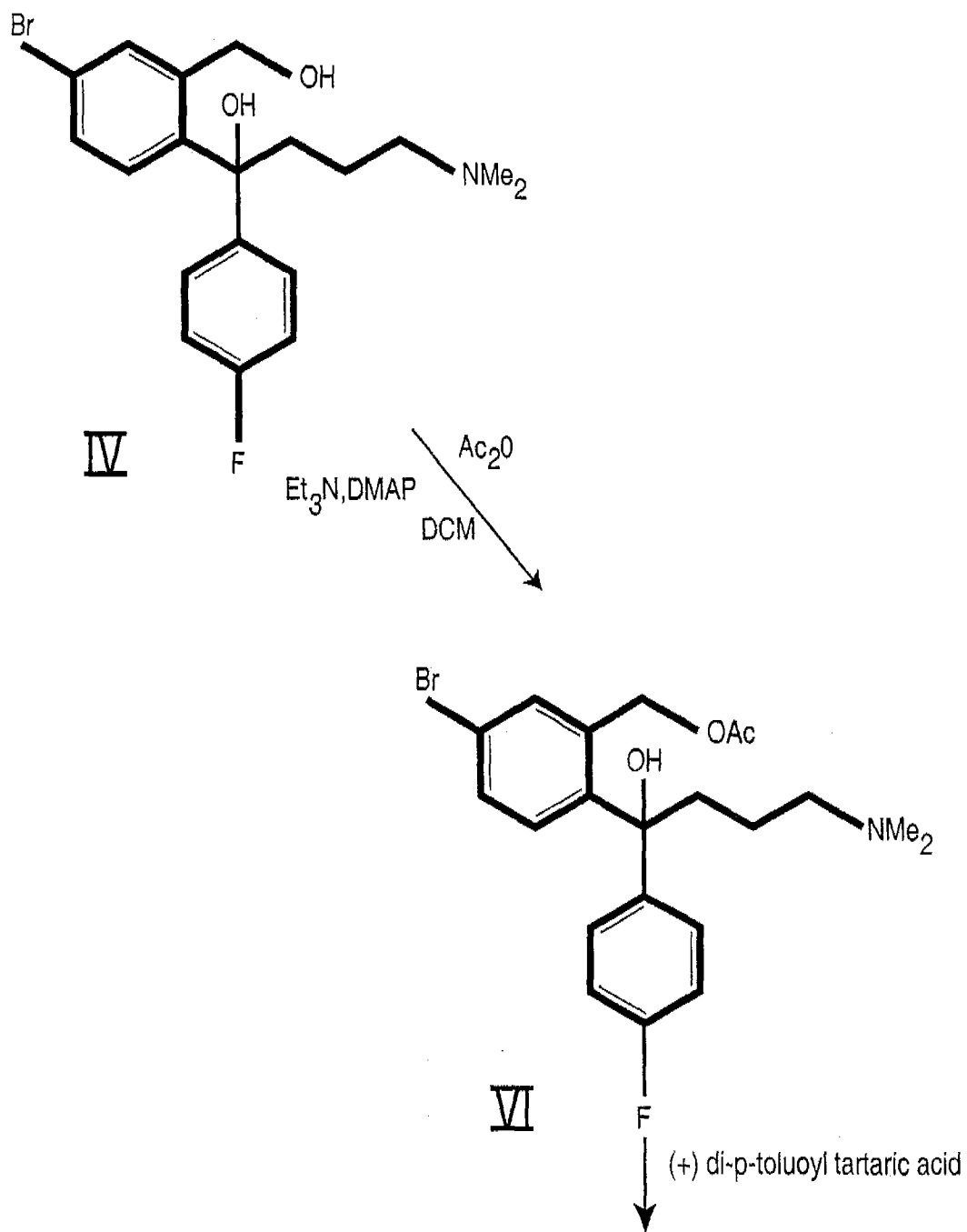
- The inventors have found that conversion of the racemic monoacetate ester intermediate to a crystalline diastereomeric salt by reaction with an optically
- 20 active acid, followed by isolation of the salt, can lead to production of the (+)-enantiomer of (4-bromo-2-(hydroxymethyl)phenyl)-(4-fluorophenyl)methanol of high optical purity. According to a particularly preferred method of the invention, the racemic monoacetate ester intermediate is reacted with di-p-toluoyl tartaric acid, most preferably with (+)-di-p-toluoyl tartaric acid, to
- 25 produce a salt which can be isolated as a crystalline solid and purified by recrystallization to yield the diastereomeric salt in highly pure form, typically greater than 95 percent optical purity.

- The crude yield of the diastereomeric salt is typically about 15 percent, with
- 30 the optical purity of the crude salt typically being from about 85 to 90 percent. The purity of the crude salt is subsequently increased by recrystallization, preferably from acetone/hexanes or ethyl acetate, more preferably from

228 227

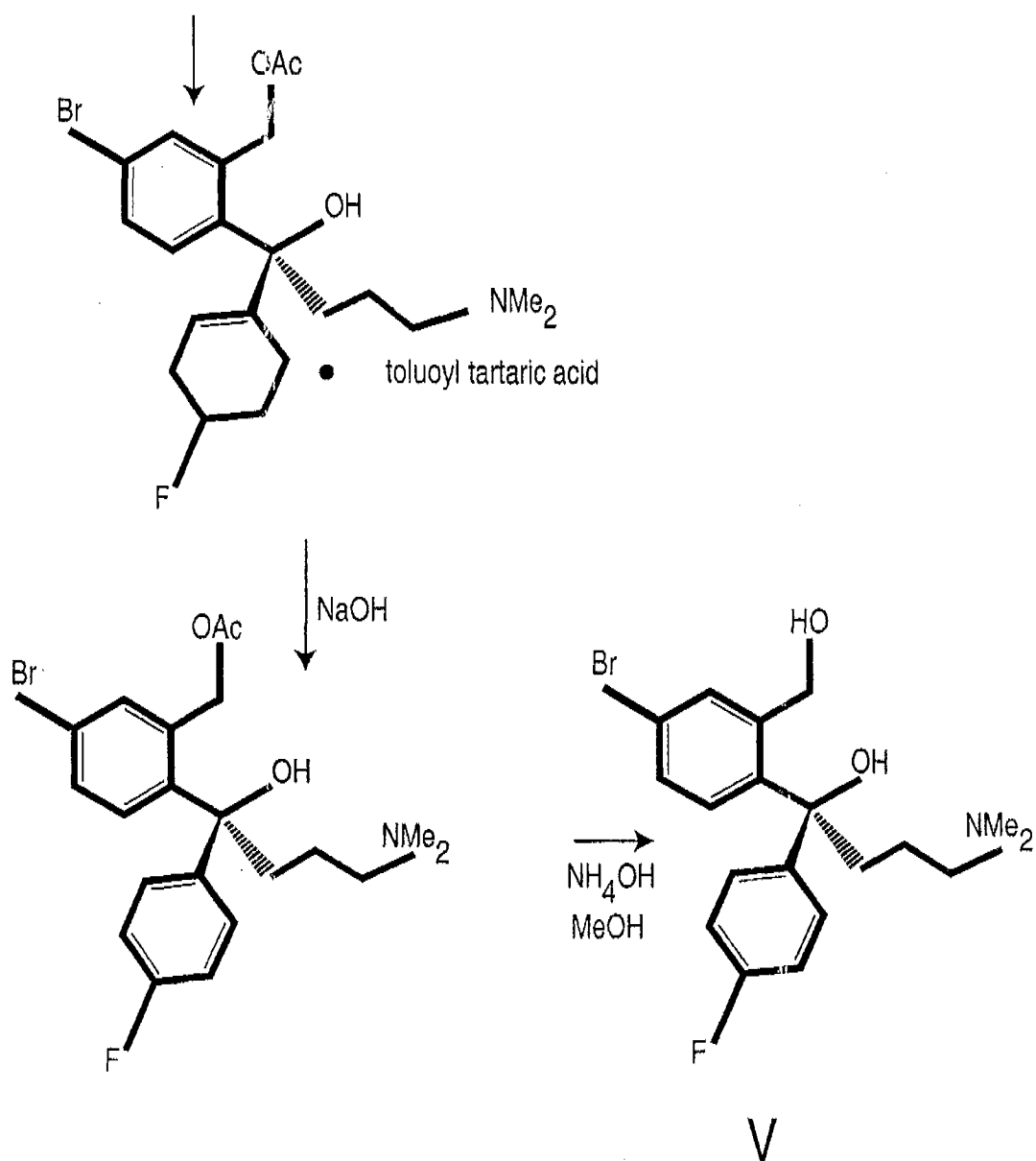
2/4

Figure 2



3/4

Figure 2 cont.



230
22a

-17-

What is claimed is:

1. A process for preparing enantiomerically enriched (4-bromo-2-(hydroxymethyl)phenyl)-(4-fluorophenyl)methanol from racemic (4-bromo-2-(hydroxymethyl)phenyl)-(4-fluorophenyl)methanol,
5 comprising:
 - (a) converting said racemic (4-bromo-2-(hydroxymethyl)phenyl)-(4-fluorophenyl)methanol to a racemic monoester intermediate by
10 reaction with a carboxylic acid or a reactive derivative thereof;
 - (b) reacting said racemic monoester intermediate with an optically active acid to form a salt of said racemic monoester
intermediate;
 - 15 (c) crystallization of said salt to recover an enantiomerically enriched, crystalline form of said salt;
 - (d) neutralization of said salt to give an enantiomerically enriched
20 form of said monoester intermediate; and
 - (e) hydrolysis of the enantiomerically enriched form of said
monoester intermediate to produce said enantiomerically
25 enriched (4-bromo-2-(hydroxymethyl)phenyl)-(4-fluorophenyl)methanol.
2. The process of claim 1, wherein the (4-bromo-2-(hydroxymethyl)phenyl)-(4-fluorophenyl)methanol produced in step (e)
is enriched in an enantiomer which can be converted to escitalopram
30 by dehydration and by substitution of bromine by a nitrile group.
3. The process of claim 1 or 2, wherein step (a) comprises reaction of

231
230

-18-

said racemic (4-bromo-2-(hydroxymethyl)phenyl)-(4-fluorophenyl)methanol with a reactive derivative of a carboxylic acid, said reactive derivative being selected from the group comprising acid chlorides and acid anhydrides.

5

4. The process of claim 3, wherein said step (a) comprises reaction of said racemic (4-bromo-2-(hydroxymethyl)phenyl)-(4-fluorophenyl)methanol with acetic anhydride to form the monoacetate ester of said racemic (4-bromo-2-(hydroxymethyl)phenyl)-(4-fluorophenyl)methanol.

10

5. The process of claim 1, wherein said optically active acid is di-p-toluoyl tartaric acid.

15

6. The process of claim 5, wherein said optically active acid is (+)-di-p-toluoyl tartaric acid.

7. The monoacetate ester of (4-bromo-2-(hydroxymethyl)phenyl)-(4-fluorophenyl)methanol and salts thereof.

20

8. An enantiomerically enriched monoacetate ester of (4-bromo-2-(hydroxymethyl)phenyl)-(4-fluorophenyl)methanol and salts thereof.

9. The ester of claim 8, being enriched in an enantiomer which can be converted to escitalopram by dehydration and by substitution of bromine by a nitrile group.

25

10. The ester of claim 9, wherein said salt is the (+)-di-p-toluoyl tartaric acid salt of said monoacetate ester.

30

11. A process for preparing escitalopram, comprising:

United States Patent [19]

Oda et al.

[11] Patent Number: 4,996,158

[45] Date of Patent: Feb. 26, 1991

[54] OPTICAL RESOLUTION OF RACEMIC ALCOHOLS

[76] Inventors: **Junichi Oda**, 18, Shichiku Ushiwaka-cho, Kita-ku, Kyoto;
Masaki Amano, 7-22, Higashiyama 2-chome, Chiba-ken, Kashiwa-shi;
Haruhiko Toda, 15-1-118, Masago 2-chome, Chiba-ken, Chiba-shi;
Toshiyuki Koyagi, 241, Kamihirama, Nakahara-ku, Kanagawa-ken, Kawasaki-shi, all of Japan

[21] Appl. No.: 287,043

[22] Filed: Dec. 21, 1988

[30] Foreign Application Priority Data

Dec. 26, 1987 [JP] Japan 62-330678
Mar. 16, 1988 [JP] Japan 63-60568

[51] Int. Cl.⁵ C12P 7/02; C12P 7/62

[52] U.S. Cl. 435/280; 435/155;
435/135; 435/136

[58] Field of Search 435/280, 18, 19, 23,
435/24, 135, 136, 155

[56] References Cited

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0080827 6/1983 European Pat. Off. .

OTHER PUBLICATIONS

Grant & Hackh's Chemical Dictionary, 1987, pp. 40 and 587.

Degueil-Castaing et al, Enzymatic Reactions in Organic Synthesis, 1987, pp. 953-954.

Chen, Quantitative Analyses of Biochemical Kinetic Resolution, 1987, pp. 2812-2817.

Cambou et al-J. Am. Chem. Soc., vol. 106 (1984), pp. 2687-2692.

Kirchner et al-J. Am. Chem. Soc., vol. 107 (1985), pp. 7072 to 7076.

Primary Examiner—Sam Rosen

[57] ABSTRACT

A racemic alcohol is subjected to the optical resolution by irreversibly esterifying one of the two antipodes of the racemic alcohol with an acid anhydride or enol ester of a carboxylic acid in a organic solvent in the presence of a hydrolase. This optical resolution uses a non-aqueous organic solvent in which the hydrolase is insoluble and involves an irreversible esterification, thus permitting an efficient optical resolution and improving recovery and re-usability of the hydrolase.

7 Claims, No Drawings

D2
232
231

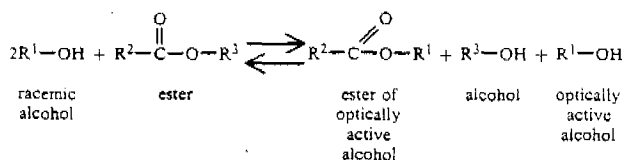
OPTICAL RESOLUTION OF RACEMIC ALCOHOLS

BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention relates to a method for resolving a racemic alcohol and, more particularly, to a method for resolving a racemic alcohol into its two antipodes using an enzymatic reaction in an organic solvent with high selectivity and efficiency.

Heretofore, as an optical resolution of a racemic alcohol via an esterification using an enzyme are known a process for reacting a racemic alcohol with a carboxylic acid, that is, a process using a so-called esterification, a process using an interesterification between a racemic alcohol and a carboxylic acid ester, and so on.

Since it is difficult to carry out the process using the esterification in an aqueous system because a hydrolysis of an ester formed occurs predominantly, it is reported that it is carried out in an organic solvent [J. Am. Chem. Soc., 107, 7072 (1985)]. In this example, however, it is reported that a gel substance is formed as a result of dissolution of an organic solvent-insoluble enzyme in water formed in the system, thereby leading to an insufficient recovery of the enzyme after the completion of the reaction. It further suffers from the disadvantages that the reaction proceeds slowly and that a yield and a purity of an optically active substance are not always sufficient. Accordingly, a reaction such as using an organic solvent-insoluble enzyme in an organic solvent is said to be inappropriate. The interesterification as another process for the optical resolution of the racemic alcohol may be represented in the following reaction scheme:



wherein

R^1 and R^3 each is a residue of an alcohol, and R^2 is a residue of a carboxylic acid.

As this reaction is an equilibrium reaction, it is extremely difficult to thoroughly convert the starting material to the reaction product so that this interesterification suffers from the disadvantage that a reaction takes a long period of time.

This tendency arises to an increased extent in instances where a secondary alcohol or a tertiary alcohol, each having a large degree of a steric hindrance, is used as a racemic alcohol.

In order to overcome these disadvantages, processes have been proposed in which there are used an ester such as a trihaloethanol ester having a large steric hindrance, alcohol moiety [J. Am. Chem. Soc., 107, 7072 (1985); Tetrahedron Letters: 28, 2091 (1987)] and a diacylglycerin ester, [Tetrahedron Letters: 27, 29 (1986)]. These processes present the advantage that the interesterification can proceed to some extent toward the right side in the above reaction scheme, however, they still require long reaction times. In particular, in instances where the racemic alcohol is the secondary or tertiary alcohol, this process still suffers from the advantages that a degree of the completion of the reaction

is insufficient and that the corresponding optically active product cannot be synthesized efficiently.

Heretofore, the esterification of an alcohol with an acid anhydride using a catalyst such as an acid or a base without the use of any enzyme is known. However, this type of reaction is substantially infeasible to control a stereo selectively of a chemical product. There are disclosed an example using an open-chain acid anhydride [W. W. Prichard: Org. Syn. Coll., Vol. 3, 452 (1955)] and an example using a cyclic acid anhydride [A. C. Cope: Org. Syn., Coll.: Vol. 4, 304 (1963)].

In a conventional reaction system using an enzyme as a catalyst, it is extremely disadvantageous to carry out the esterification because the acid anhydride that is an acylating agent undergoes the hydrolysis due to water in the system using a water-soluble enzyme in an aqueous solution and the acylating agent is converted to the free carboxylic acid.

Furthermore, as an example of synthesizing an ester by means of the interesterification with an enol ester of a carboxylic acid utilizing an irreversible reaction, there is known an acylation of an alcohol with isopropenyl acetate using as a catalyst a strong acid such as p-toluenesulfonic acid or sulfuric acid [Ind. Eng. Chem.: 41(12), 2920(1949)]. This method requires severe conditions for reaction so that an unstable substance cannot be used as a starting material and it is extremely difficult to use this method for synthesizing an optically active substance.

SUMMARY OF THE INVENTION

Therefore, an object of the present invention is to provide a method of resolving a racemic alcohol into its two antipodes, which permits an optical resolution of

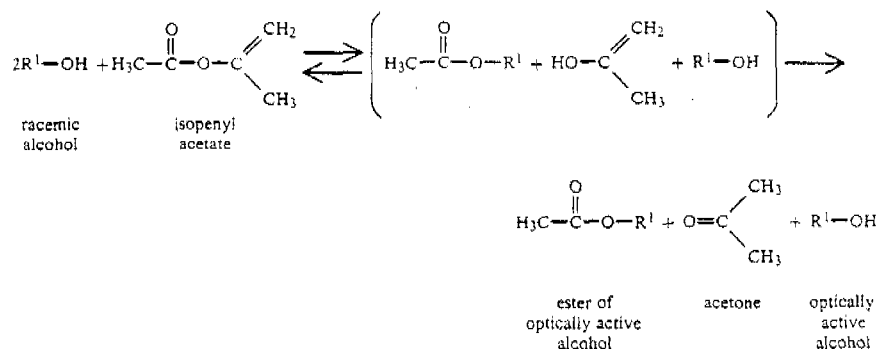
the racemic alcohol with high yield and in a short reaction time unlike conventional techniques, and furthermore which is extremely advantageous for the optical resolution of the racemic alcohol on the industrial scale because it is superior in recovery and reusability of the enzyme used.

The present invention has one of the features that a non-aqueous organic solvent which hardly dissolves the enzyme is used as a reaction solvent in order to improve the recovery and reusability of the enzyme and that the irreversible esterification using the acid anhydride or the enol ester of the carboxylic acid as an esterifying agent is adopted in order to allow the racemic resolution to be carried out in an efficient way.

In accordance with the present invention, there is provided a method for resolving a racemic alcohol into its two antipodes, comprising the steps of reacting the racemic alcohol with an esterifying agent selected from an acid anhydride and an enol ester of a carboxylic acid in an organic solvent in the presence of a hydrolase to esterify one of the antipodes of the racemic alcohol with the esterifying agent, so that a reaction mixture containing the esterified antipode and unreacted antipode is formed; and separating either the esterified antipode or unreacted antipode from the reaction mixture.

Other objects, features and advantages of the invention will become apparent from the detailed description

ester of carboxylic acid may be represented as follows:

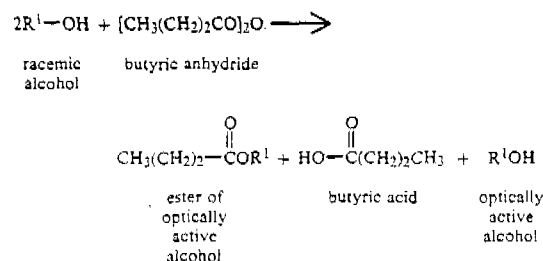


of the preferred embodiments of the invention to follow.

DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

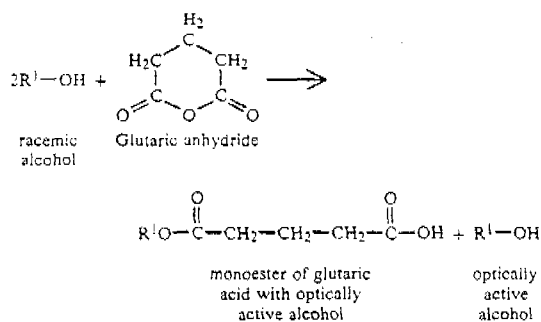
In the method of the present invention, the racemic alcohol is first esterified irreversibly with the esterifying agent selected from an acid anhydride and an enol ester of a carboxylic acid.

The esterification using, for example, an open-chain acid anhydride such as butyric anhydride as the esterifying agent may be represented in the following reaction scheme:



wherein R^1 is a residue of an alcohol.

The esterification using, for example, a cyclic acid anhydride such as glutaric anhydride as the esterifying agent may be represented in the following reaction scheme:



wherein R^1 is a residue of an alcohol.

In another aspect of the present invention, the reaction using, for example, isopropenyl acetate as the enol

wherein R^1 is a residue of an alcohol.

In one aspect of the present invention, the reaction using the open-chain or cyclic acid anhydride utilizes an irreversible reaction involving the cleavage of the acid anhydride so that, unlike conventional interesterification which involves an equilibrium reaction (reversible reaction), the reaction proceeds to the right irreversibly as have been described above, thus completing the reaction in a short time and providing an optically active product efficiently.

Although the acid anhydride to be used for the present invention may be of an open-chain or cyclic structure, it is not desirable to use such an acid anhydride as being so reactive to allow the reaction to proceed in a non-enzymatic manner. From the foregoing, it is preferred to use a straight-chained or branched chained symmetric acid anhydride having carbon atoms of 8 or more as the open-chain acid anhydride. As the cyclic acid anhydride it is preferred to use a 5-membered or 6-membered cyclic acid anhydride such as, for example, succinic anhydride, maleic anhydride, phthalic anhydride, glutaric anhydride, 3-methylglutaric anhydride, 2,4-dimethylglutaric anhydride or the like.

In another aspect of the present invention, the isopropenyl group of isopropenyl acetate used as the enol ester of carboxylic acid is converted into acetone after acylating the racemic alcohol. In this case, the acetone does not undergo the acylation in the reaction system so that, unlike conventional interesterification involving an equilibrium reaction (reversible reaction), the reaction proceeds thoroughly to the right in the above reaction scheme in an irreversible manner, thus completing the reaction in a short period of time and permitting an efficient production of an optically active product.

It is further to be noted that acetone formed during the reaction is a solvent which is used usually for purification of an enzyme so that it does not exert any adverse influence upon the enzyme in the reaction system.

The enol ester of the carboxylic acid to be used in another aspect according to the present invention may be a condensed ester of an aliphatic carboxylic acid with an enol-type alcohol. The aliphatic carboxylic acid may include an aliphatic acid having carbon atoms of 1 to 8, such as, for example, acetic acid, propionic acid, butyric acid or the like. The enol-type alcohol may include, for example, vinyl alcohol, isopropenyl alcohol or the like. Although any condensed ester may be used for the method according to the present invention, it is preferred to select one from the viewpoint of readiness

235 234

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
↓ **EMILIO FERRERO**
Apoderado

ASUNTO	Radicación	06-078916
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	21

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

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

No. Sol. Internacional PCT/DK2005/000075

Fecha de Presentación Interna. 02 de febrero de 2005

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

Descripción: Folios: 50 a 79 y 89 como se radicó inicialmente

Reivindicaciones: Folios 80 a 88 como se radicó inicialmente

Prioridad: Folios: 01
12 de febrero de 2004, DK, PA200400217

Oposiciones: Folios 106 a 151, Procaps
Folios 152 a 188, Tecnoquímicas

Respuesta del solicitante: Folios: 214 a 224

2. Análisis de la Prioridad

La fecha de prioridad del 12 de febrero de 2004 y su correspondiente documento, corresponden con la materia solicitada de protección.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: método para la separación de los intermediarios que puede ser preparado para la preparación de escitalopram

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de obtener una variante para el proceso de purificación de los intermediarios usados para la obtención de escitalopram.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio, el solicitante proporciona un método de separación y purificación de los intermediarios que puede ser preparado para la preparación de escitalopram.

IPC: C07C 253/34, 253/30, 255/59, C07D 307/87

4. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 1 se refiere al método de aislamiento y purificación del compuesto de fórmula IV y/o el diol de fórmula II, donde el proceso aplica para la mezcla o los compuestos cada uno individualmente, sin embargo no se evidencia en el método de preparación las reacciones para el compuesto diol II.

No se encuentra sustentado el método de la reivindicación 1, cuando W es S, Y es O, S o NH y para todas las sustituciones mencionadas para R¹ en el compuesto de fórmula (IV)

El método de la reivindicación 10, el cual consiste en la preparación del escitalopram, no define expresamente cada uno de los reactivos y etapas del proceso para obtener la sustitución ciano, el grupo Z como dimetilaminometilo, el halógeno fluoro y la línea punteada que se convierte en un enlace simple. Así mismo sucede con la reivindicación 11.

La palabra "opcionalmente" empleada en el método de preparación de las reivindicaciones 10 y 11, guía a múltiples variaciones en los reactivos y compuestos obtenidos en el método de preparación, los cuales no se encuentran sustentados en la descripción.

La reivindicación 32, no agrega características técnicas adicionales a la solicitud.

5. Oposiciones

5.1 Procaps

El opositor menciona los siguientes documentos que pueden afectar la patentabilidad de la presente solicitud:

D1: ES2169709 publicada el 1 de julio de 2002

D2: ES2068891 publicada el 20 de diciembre de 1989

5.1.1. El opositor en el numeral 2.4, folio 109, se refiere a: "el documento **D1** revela un método para la preparación de citalopram, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IV), en donde R es alquilo C₂₋₈, acilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, O anisulfonilo con haluro de 3-(N, N-dimetilamino)-propil-magnesio para preparar citalopram"

El objeto de la solicitud presentada es la purificación de los intermediarios que van a ser empleados en la producción de escitalopram, mientras que el documento citado por el opositor, es el proceso de preparación de escitalopram, siendo diferentes y por lo tanto **D1** no afecta la novedad de la presente solicitud.

D1 revela el proceso de preparación de escitalopram a partir de los intermediarios empleados en la solicitud presentada, sin mencionar su purificación y aislamiento. Sin embargo teniendo en cuenta que **D1** revela el proceso de preparación de

escitalopram a partir de los compuestos intermediarios revelados en la solicitud presentada, y que puede afectar su nivel inventivo, **D1** será utilizado durante el estudio de patentabilidad.

5.1.2. En el Folio 110, el opositor argumenta: "el documento **D2** se refiere a enantiómeros y su aislamiento del medicamento antidepresivo 1-(3Dimetil-aminopropil)-1-(4'-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofurano(5)-carbonitrilo (citalopram). Como tal esta anterioridad **D2** en la descripción se incluye además las sales farmacéuticamente aceptables de los enantiómeros del compuesto I formadas con ácidos no tóxicos (sic) orgánicos o inorgánicos. Según dicha anterioridad **D2**, dichas sales se preparan fácilmente por métodos conocidos en la técnica, donde la base se hace reaccionar bien con la cantidad calculada de ácido orgánico o inorgánico en un disolvente miscible con el agua, tal como acetona o etanol, con aislamiento de la sal por concentración y enfriamiento o bien con exceso del ácido en un disolvente inmiscible con el agua, tal como éter etílico, acetato de etilo o diclorometano, con separación directa de la sal deseada". El opositor continúa citando los ejemplos típicos.

El documento mencionado por el opositor se diferencia de la solicitud presentada en la purificación y posterior aislamiento de los intermediarios éster y diol que van a ser empleados en la producción de escitalopram, mientras que **D2** sólo se refiere a la separación de los enantiómeros diol, sin afectar por lo tanto, dicho documento la novedad de la presente solicitud. Sin embargo, **D2** si menciona la preparación del citalopram a partir de los compuestos empleados en la solicitud, tales como el intermediario diol o su grupo éster lábil de una forma estereoselectiva, lo cual afecta el nivel inventivo. Por lo tanto, éste documento será utilizado durante el estudio de patentabilidad.

5.1.3. El opositor cita en el Folio 110 (Ver renglón final): "en el esquema de reacción I de la página 4 de este documento **D2**, se revela la separación de los intermediarios. Así las cosas, tanto el documento **D1** como **D2** en la descripción y reivindicaciones, particularmente a partir de la página 5 de **D1** y páginas 4 y 5 de **D2**, se refiere a métodos para preparar citalopram y se revelan varios enantiómeros usados en la preparación de antidepresivos"

El objeto de la solicitud presentada no es la separación de los enantiómeros diol, sino la separación de los intermediarios diol y éster que se presentan en una mezcla, para la producción de escitalopram.

5.1.4. En El Folio 111, el opositor continúa además mencionando: "en dichos documentos, como se evidencia se revelan métodos para preparar citalopram que incluye el uso de compuestos intermedios homólogos a los descritos en la presente solicitud, dado que incluyen por ejemplo la reacción de la 5-cianoftalida con un haluro de 4-fluorofenil magnesio seguida de una reacción R-X (Ver página 5 de **D1**) para la preparación de citalopram. Por lo tanto, si los intermediarios de la presente solicitud son conocidos para la preparación de citalopram y son comúnmente utilizados en el proceso de preparación, el proceso para su preparación es derivable y obvio a luz de estos dos documentos"

5.1.5. En el numeral 2.6 el opositor concluye que "la solicitud pretendida, carece de altura inventiva".

Como describe el opositor de acuerdo con **D1** y **D2**, los intermediarios de la solicitud presentada ya eran conocidos y revelados en el estado de la técnica, para la

obtención de escitalopram, a través de procesos estereoselectivos. Por lo tanto **D1** y **D2**, afectan el nivel inventivo de la solicitud presentada puesto que emplea el mismo principio químico para la purificación y aislamiento de los intermediarios diol y éster, a través de procesos estereoselectivos.

5.2. TECNOQUÍMICAS S.A.

5.2.1. El opositor en los Folios 157 a 159, se refiere a la patente europea EP0347066 y presenta los apartes relevantes del documento, en inglés.

5.2.3 El opositor en el Folio 159 argumenta: "En esta anterioridad se puede apreciar claramente que ya se utilizaba el intermediario de fórmula: (Presenta las estructuras químicas del intermediario de la solicitud colombiana en trámite y el del documento EP0347066), para la posterior esterificación selectiva del hidroxilo del grupo sustituyente alcohol primario. Así mismo esta anterioridad describe las condiciones de reacción tales como el medio orgánico y las temperaturas de reacción y coincide con la solicitud colombiana en trámite en el uso de una base fuerte tipo alcóxido para el cierre del anillo. Si bien es cierto que los grupos y fuentes de acilación de dicho grupo hidroxilo y la manera de resolución no son idénticos a los de la solicitud colombiana, las características químicas de los grupos acilantes de la anterioridad son muy similares, así como el fundamento es el mismo y que conlleva a la esterificación selectiva del mismo grupo hidroxilo, que permite la posterior resolución de los enantiómeros R y S. De esta manera lo contenido en esta anterioridad afectaría de cierta forma, el nivel inventivo de la solicitud colombiana en trámite, puesto que a partir de la información que allí se expone, cualquier persona medianamente versada en la materia podría derivar de manera obvia lo esencial del método utilizado por la solicitud colombiana"

El documento EP0347066 no afecta la novedad de la presente solicitud, pues se refiere al aislamiento del intermediario diol de forma estereoselectiva y no en mezcla de los intermediarios éster y el diol.

Como menciona el opositor el fundamento de la reacción es el mismo, tanto en EP0347066 como en el de la solicitud, afectando por lo tanto el nivel inventivo, ya que se considera un procedimiento rutinario para aislamiento y purificación de enantiómeros.

5.2.4. El opositor en el Folio 160, se refiere a "la publicación internacional WO 2003/087081, titulada como "Process and intermediates for preparing escitalopram", y presenta los apartes relevantes del documento, en inglés.

En el Folio 162, concluye: "En esta anterioridad se puede apreciar claramente la utilización del intermediario de fórmula IV, (Presenta las estructuras químicas del intermediario de la solicitud colombiana en trámite y el del documento EP0347066) que reacciona posteriormente con un derivado de ácido, preferiblemente un anhídrido, tal y como sucede en el caso de la solicitud colombiana en trámite para obtener un intermediario monoesterificado en una mezcla racémica de la cual posteriormente se resuelven y aíslan los respectivos enantiómeros R y S"

El opositor en el Folio 163, además se refiere a que en dicha anterioridad se "describe las condiciones de reacción tales como el medio orgánico y las temperaturas de reacción, y coincide con la solicitud colombiana en trámite en el uso de una base fuerte para el cierre del anillo" y "además continúa " si bien es cierto que los grupos y fuentes de acilación para la formación de dicho intermediario monoesterificado y la manera de resolución no son los mismos que los de la solicitud colombiana, las características químicas de los grupos acilantes de la anterioridad son muy similares (anhídridos), así

Expediente 06-078916-1er 45

como el principio que es común y que conlleva a la esterificación del mismo grupo hidroxilo y que permite la posterior resolución de los enantiómeros R y S" y concluye adelante "cualquier persona medianamente versada en la materia podría derivar de manera obvia lo esencial del método utilizado por la solicitud colombiana"

Esta oficina encuentra procedente lo descrito por el opositor en este documento, y éste ha sido utilizado para el presente estudio de patentabilidad.

5.2.5. El opositor afirma en el Folio 163 que "la diferencia entre estos procesos estaría en la manera de acilar el hidroxilo primario de la molécula de dicho diol, siendo en el caso de la solicitud colombiana el uso de una acilación enzimática selectiva de hidroxilos primarios, método que carecería de nivel inventivo"

Esta diferencia mencionada por el opositor sólo es enunciada como característica dependiente en la reivindicación 31, sin encontrarse como característica esencial de la reivindicación 1, la cual fue analizada. Sin embargo, al estudiar el capítulo reivindicatorio en su conjunto; y los documentos empleados en el presente estudio de patentabilidad esta diferencia no evidencia actividad inventiva.

5.2.6 El opositor en el Folio 163, cita la publicación científica "Enzymatic resolution of a quaternary stereogenic centre as the key step in the synthesis of (S)-(+)-citalopram" y presenta los apartes relevantes del documento y continúa en el Folio 165 mencionando que "esta publicación expone claramente la utilización de la resolución por catálisis enzimática del diol intermediario para la obtención del escitalopram"

Además afirma que otra diferencia fundamental es la manera a través de la cual se separan los enantiómeros ya resueltos y afirma "a saber la precipitación del compuesto de fórmula V, la separación por la vía fase orgánica/fase acuosa con solventes o con adsorción del compuesto de fórmula V sobre una resina básica, son procedimientos de separación que son ampliamente utilizados y reconocidos, métodos que se basan en propiedades fisicoquímicas de los compuestos, tales como las diferencias de solubilidad en el caso de la precipitación, las polaridades en el caso de extracción con solventes y la capacidad de ionizar o no en el caso de las resinas de intercambio" y concluye que la "dicha solicitud carece de nivel inventivo"

El artículo mencionado por el opositor utiliza el mismo proceso de purificación y separación de enantiómeros, que se emplea en la solicitud presentada en el numeral vi) de la reivindicación 1. Sin embargo teniendo en cuenta que el documento completo no fue anexado se solicita con el fin de determinar si afecta el nivel inventivo.

5.2.7. El opositor solicita plazo extra para sustentar los anteriores argumentos, presentándolo en los Folios 207 a 209:

En el folio 208 en cuanto a la patente europea EP0347066 menciona: "si bien es cierto que los grupos y fuentes de acilación de dicho grupo hidroxilo y la manera de resolución no son idénticos a los de la solicitud colombiana, las características químicas de los grupos acilantes de la anterioridad son muy similares, así como el fundamento es el mismo y que conlleva a la esterificación selectiva del mismo grupo hidroxilo, que permite la posterior resolución de los enantiómeros R y S"

El folio 208, en cuanto al documento WO 2003/087081, el opositor describe: "dicho documento revela claramente la utilización del intermediario de fórmula (IV) que reacciona posteriormente con un derivado de ácido, preferiblemente un anhídrido, tal y como sucede en el caso de la solicitud colombiana" y que además dicha anterioridad describe las condiciones de reacción tales como el medio orgánico y las temperaturas de

Expediente 06-078916-1er 45

reacción, y coincide con la solicitud colombiana en trámite en el uso de una base fueret para el cierre del anillo"

Finalizando el párrafo del Folio 208, el opositor reitera: "las características químicas de los agentes acilantes de la anterioridad son muy similares (anhídridos), así como el principio que es común y conlleva a la esterificación del mismo grupo hidroxilo y que permite la posterior resolución de los enantiómeros R y S.

En cuanto al documento "Enzymatic resolution of a quaternary stereogenic centre as the key step in the synthesis of (S)-(+)-citalopram", el opositor en el Folio 209 argumenta "que esta publicación expone claramente la utilización de la resolución por catálisis enzimática del diol intermediario para la obtención del escitalopram" y concluye que la solicitud carece por completo de nivel inventivo.

Esta Oficina encuentra relevantes los argumentos presentados por el opositor, por lo tanto todos los documento presentados por el opositor serán tenidos en cuenta durante el estudio de patentabilidad de la presente solicitud.

5.3. Respuesta del solicitante

El solicitante responde a las oposiciones presentadas en los Folios 214 a 224:

- En los Folios 215 a 219 describe el fundamento fáctico de la oposición.
- En los Folios 219 a 224 da respuesta a los hechos y alegatos

En el Folio 220, el solicitante se refiere a que el opositor Tecnoquímicas S.A en cuanto a que "se limita a indicar tres (3) documentos y a realizar una copia textual de apartes en inglés de las anterioridades con los cuales pretende que el lector entienda claramente porqué llevan al técnico versado en la materia a obtener la presente invención"

En el Folio 220, último párrafo el solicitante se refiere al opositor Procaps S.A., en cuanto a que sólo cita dos documentos y que "sólo se indica que en la página 5 de este documento se revela la reacción de la 5-cianoftalida con un haluro de 4-fluorfenil magnesio seguida de una reacción R-X" y continúa mencionando que "la opositora se abstiene de demostrar en qué lugar del documento se "revelan varios enantiómeros usados en la preparación de antidepresivos, incluyendo el uso de compuestos intermedios homólogos a los descritos en la presente solicitud" y tampoco presenta argumentos que soporten la afirmación de que la combinación de este documento con **D2** permita derivar de manera obvia y/o evidente la presente invención"

El solicitante manifiesta en el Folio 221 que la característica clave es la separación de un éster de fórmula (IV) a partir del diol de fórmula (II) por la reacción de la mezcla con un anhídrido cíclico o imida, por lo cual el diol de fórmula II es convertido en un éster ácido que puede ser separado del éster de fórmula IV a través de una extracción ácido-base, precipitación o adsorción sobre una resina básica."

Con respecto a las anterioridades de los opositores el solicitante argumenta:

- Folio 221: Anterioridad EP 0347066 (citada por Tecnoquímicas S.A.): esta anterioridad es el mismo documento **D2**: ES2068891 citada por Procaps S.A: y donde se menciona que "Ninguno de estos métodos incluye la separación de un éster de fórmula IV a partir de un diol de fórmula II por la reacción de la mezcla con un anhídrido cíclico o imida, por lo cual el diol de fórmula II es convertido en un éster ácido que puede ser separado del éster de fórmula IV por una

extracción ácido-base" y concluye que este documento no puede ser utilizado como válido para afectar el nivel inventivo

Aunque este documento no menciona todos los elementos técnicos esenciales, si da a conocer el mismo fundamento de la reacción empleado en la solicitud, afectando por lo tanto el nivel inventivo, ya que se considera un procedimiento rutinario para aislamiento y purificación de enantiómeros. Este documento no es considerado como el más cercano de la solicitud presentada.

- Folio 222: Anterioridad WO 2003087081 (citada por Tecnoquímicas S.A.): y en donde se "revela un método para la preparación de escitalopram, el cual no incluye la separación de un éster de fórmula IV a partir de un diol de fórmula II por la reacción de la mezcla con un anhídrido cíclico o imida, por lo cual el diol de fórmula II es convertido en un éster ácido que puede ser separado del éster de fórmula IV por una extracción ácido-base" y concluye que este documento no puede ser utilizado como válido para afectar el nivel inventivo.

Aunque este documento no presenta la reacción con un anhídrido cíclico, la anterioridad WO/2003087081 si sugiere el empleo de anhídridos para el proceso de esterificación del intermediario diol, por lo tanto para el experto en la materia sería obvio emplear otros anhídridos del campo de la química en el proceso de la presente solicitud, sin evidenciar por lo tanto actividad inventiva. Este documento es considerado por esta Oficina como el más cercano del estado e la técnica.

- Folio 222: Anterioridad **D1**:ES2169709 (citada por Procaps S.A): el solicitante reitera: revela un método para la preparación de escitalopram, el cual no incluye la separación de un éster de fórmula IV a partir de un diol de fórmula II por la reacción de la mezcla con un anhídrido cíclico o imida, por lo cual el diol de fórmula II es convertido en un éster ácido que puede ser separado del éster de fórmula IV por una extracción ácido-base" y concluye que este documento no puede ser utilizado como válido para afectar el nivel inventivo

D1 revela el proceso de preparación de escitalopram a partir de los intermediarios empleados en la solicitud presentada, sin mencionar su purificación y aislamiento, como lo menciona el solicitante. Sin embargo, **D1** si enseña el proceso de preparación de escitalopram a partir de los compuestos intermediarios revelados en la solicitud presentada. No es considerado este documento, como el más cercano sin embargo se tendrá en cuenta durante el estudio de patentabilidad de la presente solicitud.

- Folio 223: Frente al documento: "Enzymatic resolution of a quaternary stereogenic centre as the key step in the synthesis of (S)-(+)-citalopram" el solicitante menciona que "no se entiende entonces cómo el técnico se vería motivado a guiarse" por este documento.

Este documento revela el proceso rutinario de separación y purificación de enantiómeros, el cual hace parte del trabajo rutinario del experto de la materia y que además es mencionado por el solicitante en la reivindicación 1. Por lo tanto, el experto en la materia lo puede utilizar para la purificación y separación de enantiómeros intermediarios de escitalopram.

- Folio 223: el solicitante menciona que las características mencionadas por las opositoras ya "han sido igualmente consideradas por el solicitante, tal y como se

indica en la descripción" y finaliza afirmando que "dichas características no son las técnicas de la presente invención"

Aunque hay diferencias técnicas en los documentos anexados por las opositoras frente a la solicitud presentada, las opositoras han demostrado que no hay diferencias en los fundamentos químicos empleados en las reacciones, que evidencien actividad inventiva.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 12 de febrero de 2004

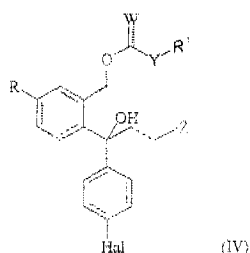
Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 12/02/2004 se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 03/087081	Process and intermediates for preparing escitalopram	23/10/2003
D2	US 4,996,158	Optical resolution of racemic alcohols	26/02/1991

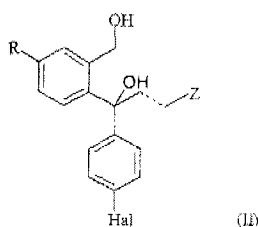
7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un método para el aislamiento y purificación del compuesto que tiene una fórmula:

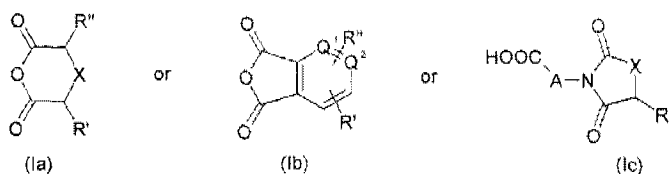


y/o un diol de fórmula:

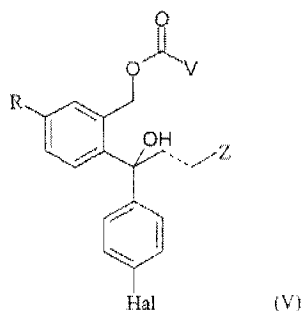


El cual comprende:

- Hacer reaccionar dicha mezcla que contiene el compuesto de fórmula (IV) y el diol de fórmula (II) con un anhídrido cíclico o imida de fórmula:

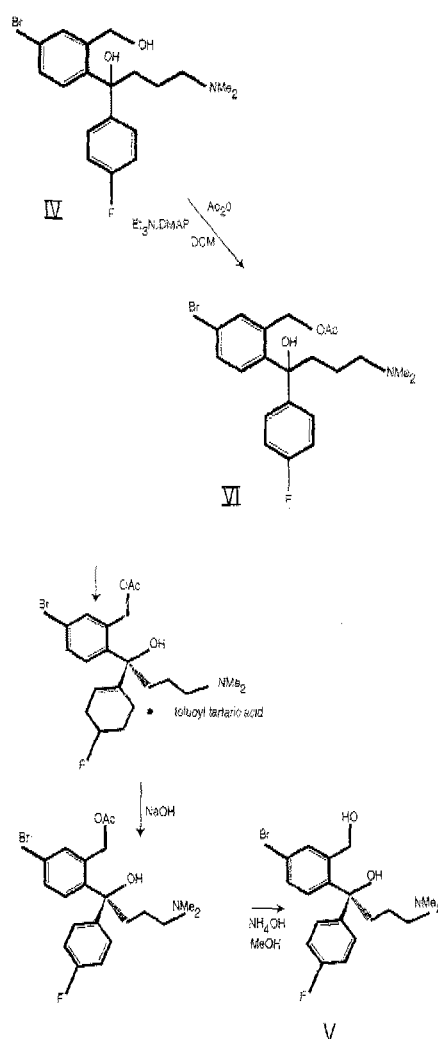


Para formar una mezcla del compuesto de fórmula (IV) y un éster que tiene la fórmula



- b) Separar el compuesto de fórmula (IV) del éster de fórmula (V) mediante un método seleccionado del grupo integrado por:
- iv) Permitir que el ácido de fórmula (V) o una sal de los mismos precipite de la mezcla de la reacción, y separar el precipitado del compuesto de fórmula (V) o una sal de los mismos de la mezcla de la reacción, opcionalmente seguido del compuesto de fórmula (IV) o una sal de los mismos de la mezcla de la reacción
 - v) Dividir entre un solvente orgánico y un solvente acuoso por lo cual el compuesto de fórmula (IV) se disolverá en la fase orgánica mientras que el compuesto de fórmula (V) se disolverá en la fase acuosa, separando las fases y opcionalmente aislando el compuesto de fórmula (IV) o una sal de los mismos y/o aislando el compuesto de fórmula (V) o una sal de los mismos; y
 - vi) adsorber el compuesto de fórmula (V) sobre una resina básica, separando el solvente que contiene el compuesto de fórmula (IV) de la resina, desorbiendo el compuesto de fórmula (V) de la resina básica, y opcionalmente aislando el compuesto de fórmula (IV) o una sal de los mismos y/o aislando el compuesto de fórmula (V) o una sal de los mismos.

El Estado de la Técnica más cercano es **D1**, que da a conocer el proceso y los intermediarios para el proceso de preparación de escitalopram (Ver resumen), donde el intermediario diol racémico es enriquecido enantioméricamente, convirtiendo primero el diol a un monoéster intermediario (Ver página 2, líneas 7-10) y luego reaccionando el intermediario monoéster con un ácido ópticamente activo para formar una sal (Ver página 6, línea 19-21). El intermediario monoéster es preferiblemente formado por la reacción del intermediario diol racémico con un ácido o un reactivo ácido el cual en preferencia es anhídrido acético. (Ver página 2, líneas 14-18, página 6, líneas 1-8, 10-15) (Ver páginas 17-18, reivindicaciones)



D1-Figura 2

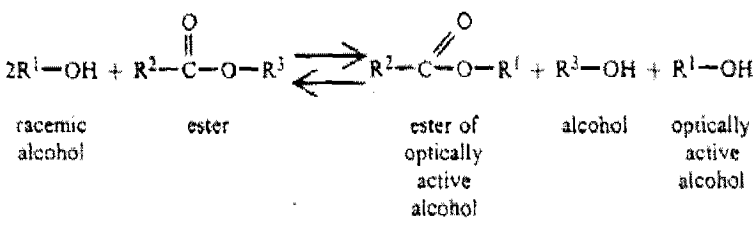
El proceso de preparación objeto de esta solicitud se diferencia del procedimiento de **D1**, en que la purificación de los intermediarios, se inicia con la reacción de la mezcla del intermediario monoéster y el intermediario diol, esterificando con anhídridos cíclicos como el succínico (entre otros). En **D1** la esterificación se realiza, solo sobre el intermediario diol con anhídrido acético.

El hecho de incluir inicialmente la reacción de la mezcla del intermediario monoéster y el intermediario diol, esterificando con anhídridos cíclicos como el succínico (entre otros) en **D1**, causa que el proceso de purificación para los intermediarios usados para la obtención de escitalopram, sea una variante del método ya conocido.

El Problema Técnico Objetivo era obtener una variante para el proceso de purificación de los intermediarios usados para la obtención de escitalopram.

D2 describe una manera de solucionar el problema técnico, mediante la resolución óptica de una mezcla de alcohol racémico, esterificando una de las dos antípodas del alcohol racémico con un anhídrido de ácido en una solvente orgánico en la presencia de hidrolasa (Ver resumen). El anhídrido de ácido puede ser cíclico de 5 o 6 miembros como por ejemplo al succínico, maleico, ftálico entre otros (Ver columna 4, líneas 30-42).

D2 además sugiere que en el proceso al usar anhídridos es tan reactivo, que puede proceder de una manera no enzimática (Ver columna 4, líneas 30-35)



D2, columnas 2 y 3

La reivindicación es obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de obtener una variante del proceso de purificación de los intermediarios usados para la preparación de escitalopram, emplearía anhídridos de ácido cíclicos para esterificar alcoholes como se revela en D2, en la mezcla del intermediario monoéster y el intermediario diol que se enseña en D1, logrando de esta forma el proceso e prepración objeto de esta solicitud. Por tanto, la reivindicación 1 no tiene Nivel Inventivo. Las reivindicaciones dependientes 2-32, no mencionan alguna característica que haga inventivo al proceso de purificación de los compuestos intermediarios de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

8. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 03/087081	1-32	Nivel Inventivo
D2	US 4,996,158	1-32	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 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.


JOSÉ LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (E)

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

CONCEPTO TÉCNICO No. 03915	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
----------------------------	---

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
EMILIO FERRERO
Apoderado

ASUNTO	Radicación	06-078916
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	01

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

1. SOLICITUD DE SUMINISTRO DE INFORMACIÓN

Como consecuencia de la búsqueda de anterioridades de materia relacionada con la de la presente invención, se determinó que existen en el estado de la técnica los siguientes documentos, que eventualmente afectarían los requisitos de patentabilidad de esta solicitud:

SOLARES L F ET AL: "Enzymatic resolution of a quaternary stereogenic centre as the key step in the synthesis of (S)-(+)-citalopram" TETRAHEDRON: ASYMMETRY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 15, no. 2, 26 January 2004 (2004-01-26), pages 341-345, XP004483504 ISSN: 0957-4166

Siendo que las publicaciones referenciadas hacen parte del resultado del examen de búsqueda realizado para la solicitud WO equivalente a esta solicitud colombiana aquí estudiada, y no siendo viable la consecución de dichos artículos por este despacho, se requiere que el solicitante, en virtud de lo establecido en el artículo 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, proporcione las publicaciones completas, con lo que podrá realizarse un análisis absoluto de la patentabilidad de la invención correspondiente a la presente solicitud.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto (5), del título primero de la circular única N° 10 de 2001.


JOSÉ LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (E)

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

CONCEPTO TÉCNICO No. 03915

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202070