

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 14-134473- -2	FECHA: 2015-05-25 12:44:28
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 5
ACT: 519 TRASLADOINFORME	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ

Asunto: Radicación: 14-134473- -2
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 5728
 Folios: 5

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2011/066053				
Fecha de Presentación Internacional	20/12/2011				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado No. 14-134473-00000-0000	20/Junio/2014
Reivindicaciones:	Radicado No. 14-134473-00000-0000	20/Junio/2014

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso, se tiene en cuenta la totalidad del capítulo reivindicatorio (Radicado No. 14-134473-00000-0000) para el examen de patentabilidad.

Título de la solicitud: “Procesos para la preparación de análogos de magnolol”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de

procedimientos más económicos, de mayor rendimiento para la preparación de magnolol y sus compuestos relacionados.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un método para la preparación de 5,5'-dialquilbifenil-2,2'-dioles.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07C 37/055, 37/62, 39/21.

3. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 – 7 carecen de concisión porque utilizan las expresiones “reducción”, “recuperación”, “un solvente apolar aprótico”, “cloruro de alquionilo”, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Se requiere incorporar los elementos técnicos de la reivindicación 6 en la reivindicación 1, para definir el tipo de alquionilo. Igualmente, teniendo en cuenta que un proceso se caracteriza por una serie de etapas definidas y las condiciones a las cuales se llevan a cabo, se requiere definir las condiciones de los medios de reacción, temperatura, entre otros, que permiten la preparación los 5,5'-dialquilbifenil-2,2'-dioles en la reivindicación principal.

Se requiere a la solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

4. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación internacional: diciembre 20 de 2011, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2006/0140880	“Oral compositions containing biphenol antibacterial compounds”	29/Junio/2006
D2	Rappoport	“The chemistry of phenols”	Septiembre/2003

D1¹ divulga un método para la preparación de 5,5'-dibutylbifenil-2,2'-dioles (Párrs. 19 y 20 y Ej. 1).

D2² enseña que la utilización de grupos protectores permite la formación de enlaces C-acilaciones (Pág. 676).

5. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un método para la preparación de 5,5'-dialquilbifenil-2,2'-dioles, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

- la metilación de bifenil-2,2'-diol utilizando sulfato de dimetilo, para obtener 2,2'-dimetoxi-bifenilo;
- la acilación del 2,2'-dimetoxi-bifenilo con cloruro de alquionilo para obtener 2,2'-dimetoxi-5,5'-dialquionil-bifenilo;

¹ [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2006140880A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20060629&DB=&locale=en_EP)

[CC=US&NR=2006140880A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20060629&DB=&locale=en_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2006140880A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20060629&DB=&locale=en_EP)

² <http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-0471497371.html>

- (iii) la reducción del 2,2'-dimetoxi-5,5'-dialquionil-bifenilo para obtener 2,2'-dimetoxi-5,5'-dialquil-bifenilo;
- (iv) la desmetilación del 2,2'-dimetoxi-5,5'-dialquil-bifenilo mediante la reacción con cloruro dealuminio y tiourea; y
- (v) la recuperación del 5,5'-dialquil-bifenil-2,2'-diol obtenido de esta forma.

Características esenciales	D1	D2
La reivindicación 1 consiste en un método para la preparación de 5,5'-dialquilbifenil-2,2'-dioles, caracterizado porque comprende las siguientes etapas: (i) la metilación de bifenil-2,2'-diol utilizando sulfato de dimetilo, para obtener 2,2'-dimetoxi-bifenilo;	Un método para la preparación de 5,5'-dibutilbifenil-2,2'-dioles, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:	La utilización de grupos protectores permite la formación de enlaces C-acilaciones: (Pág. 676)
(i) la acilación del 2,2'-dimetoxi-bifenilo con cloruro de alquionilo para obtener 2,2'-dimetoxi-5,5'-dialquionil-bifenilo;	la acilación del 2,2'-dihidroxi-bifenilo con cloruro de butanoilo para obtener 2,2'-dihidroxi-5,5'-dibutil-bifenilo; (Párrs. 19 y 20 y Ej. 1)	
(ii) la reducción del 2,2'-dimetoxi-5,5'-dialquionil-bifenilo para obtener 2,2'-dimetoxi-5,5'-dialquil-bifenilo;	la reducción del 2,2'-dihidroxi-5,5'-dibutil-bifenilo para obtener 2,2'-dihidroxi-5,5'-dialquil-bifenilo; (Párrs. 19 y 20 y Ej. 1)	
(iii) la desmetilación del 2,2'-dimetoxi-5,5'-dialquil-bifenilo mediante la reacción con cloruro dealuminio y tiourea; y	No se menciona	
(iv) la recuperación del 5,5'-dialquil-bifenil-2,2'-diol obtenido de esta forma.	la recuperación del 5,5'-dibutil-bifenil-2,2'-diol obtenido de esta forma. (Párrs. 19 y 20 y Ej. 1)	

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque enseña un método para la preparación de 5,5'-dibutilbifenil-2,2'-dioles, caracterizado porque comprende las siguientes etapas: 1) la acilación del 2,2'-dihidroxi-bifenilo con cloruro de butanoilo para obtener 2,2'-dihidroxi-5,5'-dibutil-bifenilo; 2) la reducción del 2,2'-dihidroxi-5,5'-dibutil-bifenilo para obtener 2,2'-dihidroxi-5,5'-dialquil-bifenilo; y 3) la recuperación del 5,5'-dibutil-bifenil-2,2'-diol obtenido de esta forma (Párrs. 19 y 20 y Ej. 1).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el método del

documento D1 consiste en que se metila el bifenil-2,2'-diol utilizando sulfato de dimetilo, para obtener 2,2'-dimetoxi-bifenilo.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja al método reclamado porque no presenta un mayor rendimiento o pureza del producto final, según lo establecido en la descripción.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en la necesidad de un método alternativo para la preparación de 5,5'-dialquilbifenil-2,2'-dioles, alternativo al ya conocido en el documento D1.

Teniendo en cuenta que el documento D1 ya divulgaba un método para la preparación de 5,5'-dibutilbifenil-2,2'-dioles, caracterizado porque comprende la acilación del 2,2'-dihidroxi-bifenilo, y que el documento D2 divulga que el grupo hidroxilo puede ser protegido en la reacción clásica de Friedel-Craft para la C-acilación de fenoles en las que se utilizan ácidos de Lewis (Págs. 630 y 676), la persona del oficio medianamente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte, proteger el grupo hidroxilo antes de la reacción de acilación, para así llegar al objeto reclamado en la solicitud.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 1 y en las reivindicaciones 2 – 7 es obvia y no tiene nivel inventivo.

6. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2006/0140880	1 – 7	Nivel inventivo
D2	Rappoport	1 – 7	Nivel inventivo

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

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

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2015-06-02

Elaboró: Emilse Cano Urrego

Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo

The chemistry of **phenols**

Patai Series: The Chemistry of Functional Groups

A series of advanced treatises founded by Professor Saul Patai and under the general editorship of Professor Zvi Rappoport

The **Patai Series** publishes comprehensive reviews on all aspects of specific functional groups. Each volume contains outstanding surveys on theoretical and computational aspects, NMR, MS, other spectroscopical methods and analytical chemistry, structural aspects, thermochemistry, photochemistry, synthetic approaches and strategies, synthetic uses and applications in chemical and pharmaceutical industries, biological, biochemical and environmental aspects.

To date, over 100 volumes have been published in the series.

Recently Published Titles

- The chemistry of the Cyclopropyl Group (2 volumes, 3 parts)
- The chemistry of the Hydrazo Azo and Azoxy Groups (2 volumes, 3 parts)
- The chemistry of Double-Bonded Functional Groups – (3 volumes, 6 parts)
- The chemistry of Organophosphorus Compounds (4 volumes)
- The chemistry of Halides, Pseudo-Halides and Azides (2 volumes, 4 parts)
- The chemistry of the Amino, Nitro and Nitroso Groups (2 volumes, 4 parts)
- The chemistry of Dienes and Polyenes (2 volumes)
- The chemistry of Organic Derivatives of Gold and Silver
- The chemistry of Organic Silicon Compounds (3 volumes, 6 parts)
- The chemistry of Organic Germanium, Tin and Lead Compounds (2 volumes, 3 parts)
- The chemistry of Phenols

Forthcoming Titles

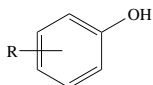
- The chemistry of Organolithium Compounds
- The chemistry of Cyclobutanes
- The chemistry of Peroxides (Volume 2)

The Patai Series Online

Starting in 2003 the **Patai Series** will be available in electronic format on Wiley InterScience. All new titles will be published online and a growing list of older titles will be added every year. It is the ultimate goal that all titles published in the **Patai Series** will be available in electronic format.

For more information see the **Patai Series Online** website:

www.interscience.wiley.com/bookfinder.html



The chemistry of **phenols**

Part 1

Edited by

ZVI RAPPOPORT

The Hebrew University, Jerusalem

2003



WILEY

An Interscience® Publication

Copyright © 2003

John Wiley & Sons Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester,
West Sussex PO19 8SQ, England

Telephone (+44) 1243 779777

Email (for orders and customer service enquiries): cs-books@wiley.co.uk

Visit our Home Page on www.wileyeurope.com or www.wiley.com

All Rights Reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, scanning or otherwise, except under the terms of the Copyright, Designs and Patents Act 1988 or under the terms of a licence issued by the Copyright Licensing Agency Ltd, 90 Tottenham Court Road, London W1T 4LP, UK, without the permission in writing of the Publisher. Requests to the Publisher should be addressed to the Permissions Department, John Wiley & Sons Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex PO19 8SQ, England, or emailed to permreq@wiley.co.uk, or faxed to (+44) 1243 770620.

This publication is designed to provide accurate and authoritative information in regard to the subject matter covered. It is sold on the understanding that the Publisher is not engaged in rendering professional services. If professional advice or other expert assistance is required, the services of a competent professional should be sought.

Other Wiley Editorial Offices

John Wiley & Sons Inc., 111 River Street, Hoboken, NJ 07030, USA

Jossey-Bass, 989 Market Street, San Francisco, CA 94103-1741, USA

Wiley-VCH Verlag GmbH, Boschstr. 12, D-69469 Weinheim, Germany

John Wiley & Sons Australia Ltd, 33 Park Road, Milton, Queensland 4064, Australia

John Wiley & Sons (Asia) Pte Ltd, 2 Clementi Loop #02-01, Jin Xing Distripark, Singapore 129809

John Wiley & Sons Canada Ltd, 22 Worcester Road, Etobicoke, Ontario, Canada M9W 1L1

Wiley also publishes its books in a variety of electronic formats. Some content that appears in print may not be available in electronic books.

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

The chemistry of phenols / edited by Zvi Rappoport.

p. cm.—(The chemistry of functional groups)

Includes bibliographical references and indexes.

ISBN 0-471-49737-1 (set: acid-free paper)

1. Phenols. I. Rappoport, Zvi. II. Series.

QD341.P5C524 2003

547'.632—dc21

2003045075

British Library Cataloguing in Publication Data

A catalogue record for this book is available from the British Library

ISBN 0-471-49737-1

Typeset in 9/10pt Times by Laserwords Private Limited, Chennai, India

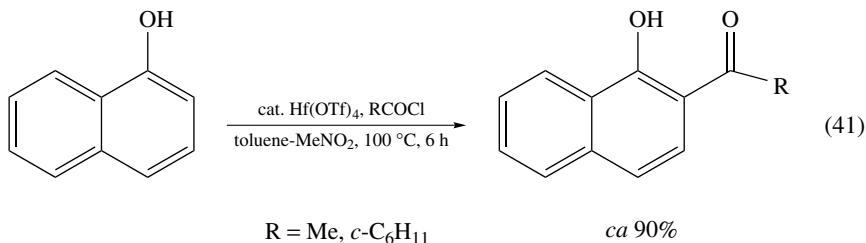
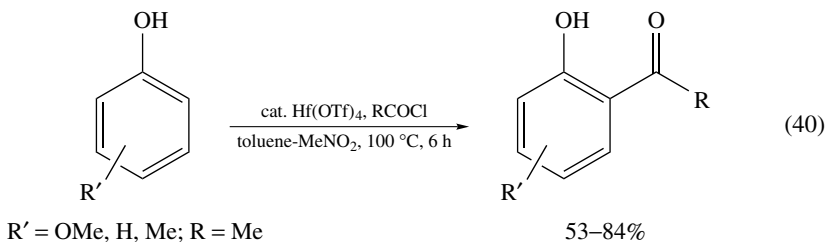
Printed and bound in Great Britain by Biddles Ltd, Guildford, Surrey

This book is printed on acid-free paper responsibly manufactured from sustainable forestry in which at least two trees are planted for each one used for paper production.

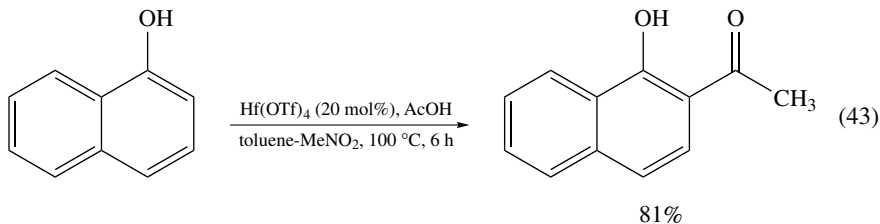
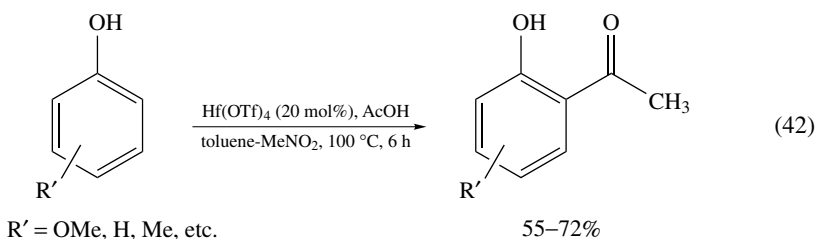
Such sulfonated polymers are conventionally prepared by the free-radical polymerization of polystyrene, followed by sulfonation.

III. FRIEDEL–CRAFTS ACYLATIONS

Regioselective direct acylation of phenol and naphthol derivatives with acid chlorides was achieved by using hafnium triflate, $\text{Hf}(\text{OTf})_4$ (5 to 20 mol%), as a catalyst (equations 40 and 41)⁶⁵.



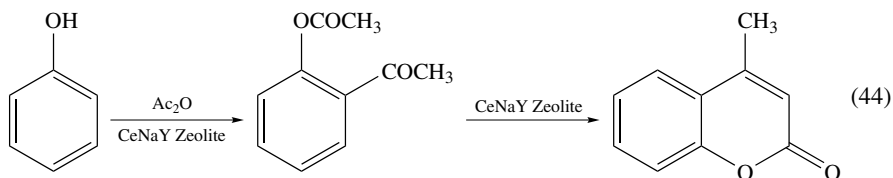
The $\text{Hf}(\text{OTf})_4$ is also effective in the *ortho*-acylation of phenols using carboxylic acids instead of the acid chlorides, although somewhat lower yields are obtained and larger amounts of the catalyst are required (equations 42 and 43)⁶⁶.



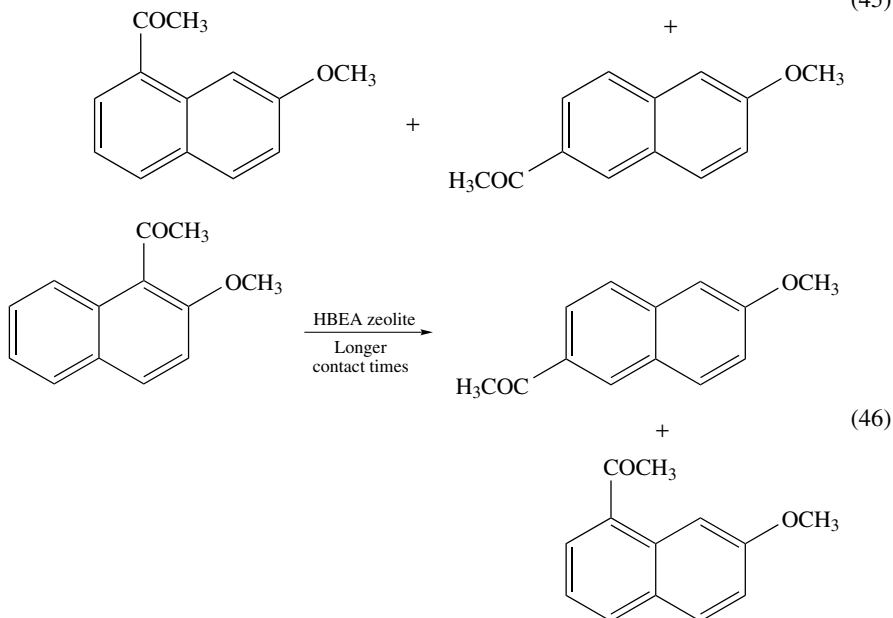
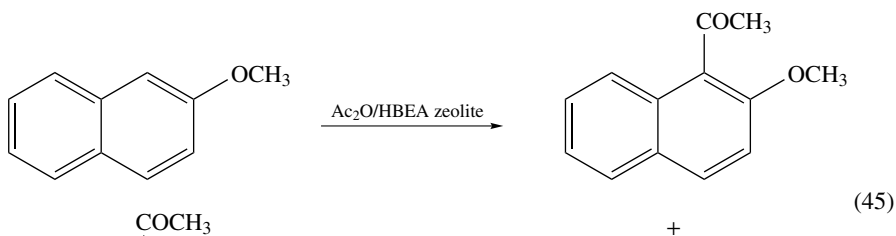
Similarly, scandium triflate ($\text{Sc}(\text{OTf})_3$), zirconium triflate ($\text{Zr}(\text{OTf})_4$) and titanium chloro(tris)triflate ($\text{TiCl}(\text{OTf})_3$) were also used for the *ortho*-acylation of phenols and 1-naphthols using acid chlorides^{67,68}.

By using suitable protecting groups, *meta*-acylation of phenols and ansioles was made possible using acetyl chloride and aluminium chloride⁶⁹.

Phenol reacts with acetic anhydride to give 4-methylcoumarin in a process involving O-/C-diacylation and cyclization over CeNaY zeolite in high yields (equation 44)⁷⁰.



Acetylation of 2-methoxynaphthalene by acetic anhydride over HBEA zeolite gives 1-acetyl-2-methoxynaphthalene, 2-acetyl-6-methoxynaphthalene and a small amount of 1-acetyl-7-methoxynaphthalene (equation 45)⁷¹. The 1-acetyl-2-methoxynaphthalene rearranges to the other isomers under longer contact times, probably involving both intermolecular transacylation and intramolecular rearrangements (equation 46).

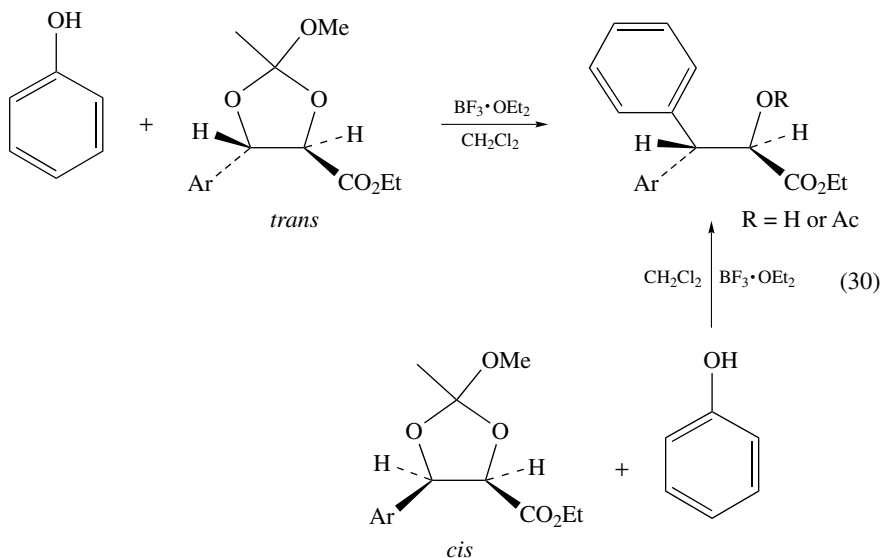


B. C–C Bond Formation

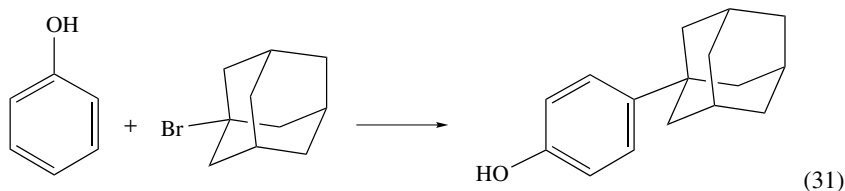
Among many C–C bond forming reactions of phenols, the classical Friedel–Crafts method is still important, since it possesses an advantage of converting aromatic C–H bonds to C–C bonds without any synthetic intermediate. However, there are drawbacks of (i) employing strong Lewis acids often in stoichiometric amounts, and (ii) being effective only for C-alkylation or C-acylation and not, for example, C-ethynylation or C-ethynylation. Alkylation of halogenated phenols has become useful based on the development of various organometallic reactions such as the Suzuki coupling, the Heck reaction, the Stille coupling and the Sonogashira coupling. This methodology, however, requires extra steps for the preparation of halogenated phenols in a regioselective manner, and the hydroxy group generally must be protected prior to the organometallic reaction. A demand therefore exists for new synthetic methodologies, which directly convert aromatic C–H bonds of phenol to C–C bonds, employing catalytic amounts of reagents. The hydroxy group of phenol serves as a directing group in such aromatic C–H bond activation and C–C bond formation.

1. C-alkylation: Bond formation with sp^3 carbon

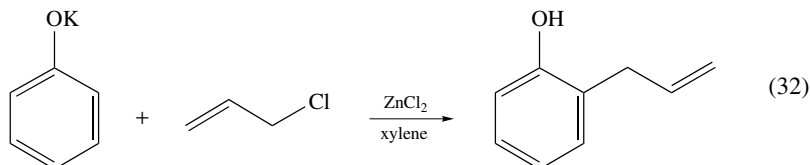
The C–C bond formation between the aromatic sp^2 carbons of phenol and sp^3 carbons can be conducted either under basic or acidic conditions, and can compete with O-alkylation. The *o/p*-selectivity is another matter of interest. Although the classical reaction of alkali metal phenoxides with alkyl halides generally takes place at the oxygen atom, C-alkylation occurs in some cases depending on solvent, counter cation and heterogeneity of the reaction system¹¹⁷. The regio- and stereoselectivity of the phenol alkylation was examined using a chiral *ortho*-ester under acidic conditions (equation 30)¹¹⁸. The C- and O-alkylation is controlled by the electronic nature of the substituent on the *ortho*-ester; an electron-rich aryl group induces the C-alkylation. The stereochemistry at the benzyl carbon is retention of configuration for the *trans*-isomer and inversion for the *cis*-isomer, which is explained by the involvement of free carbocation. Heating a mixture of



phenol and 1-adamantyl halides at 100–200 °C for several hours to days gives C-alkylated phenols, in which a small amount of the acid formed during the reaction may be catalyzing the generation of the tertiary carbocations (equation 31)¹¹⁹. Adamantyl bromide gives predominantly the *p*-isomer while the chloride gives the *o*-isomer. Secondary alkyl halides such as 2-bromoadamantane, bromocyclohexane or 2-bromonorbornane can also be used.



Several methods were reported for C-allylation of phenol, which is an alternative to the Claisen rearrangement^{120,121}. The reaction sometimes competes with chroman formation by the addition of the phenol hydroxy group to the olefin. Potassium phenoxides in the presence of ZnCl_2 react with allyl halides giving *o*-allylphenols (equation 32)¹²². In the absence of the zinc salt, a modest yield of *O*-allylated phenol is obtained. Stoichiometric amounts of copper metal and copper(II) perchlorate also promote the *o*-allylation¹²³. Molybdenum complexes $[\text{Mo}(\text{CO})_4\text{Br}_2]_2$ or $\text{Mo}(\text{CO})_3(\text{CH}_3\text{CN})_2(\text{SnCl}_3)\text{Cl}$ catalyze allylation of phenol with allyl acetate, and $(\text{acac})_2\text{Mo}(\text{SbF}_6)_2$ allyl alcohol, in which the formation of a π -allyl molybdenum complex is proposed^{124,125}. Treatment of allyl alcohols with Brønsted acids in general provides chromans, for which two mechanisms are suggested: (i) initial *O*-allylation followed by cyclization, and (ii) initial C-allylation^{126–128}. Conjugated 1,3-dienes are used for the C-allylation in the presence of Lewis acid, zeolite or a transition metal complex^{129–131}. Rhodium catalysis found by Bienaymé and coworkers couples β -springene and a phenol giving the C-allylated phenol (equation 33)¹³². Cleavage of a vinylcyclopropanecarboxylate with tin phenoxide was reported to give an *o*-allylated product¹³³.



Inoue, Sato and coworkers studied a [2,3]sigmatropic rearrangement for the synthesis of *o*-alkylphenol. Reaction of a sulfoxide and phenol in the presence of dehydrating reagents such as thionyl chloride or benzenesulfonyl chloride provides phenoxysulfonium salts, which on treatment with triethylamine are converted to *o*-(α -alkylthioalkyl)phenols^{134,135}. Since the benzylic thio group can be readily removed, the overall transformation provides the *o*-alkylated phenols. Later, a method to treat sulfides with sulfonyl chloride was developed for the same transformation (equation 34)¹³⁶, which is more effective than the original Gassmann's method employing *N*-chlorosuccinimide.

Posner and Canella used the directed metalation technology for phenol C-alkylation (equation 35); phenol was dimetalated at both the hydroxy group and the *o*-position with *t*-butyllithium, and treatment with methyl iodide gave *o*-cresol¹³⁷. Brandsma and coworkers employed a complex reagent of butyllithium, *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine, and potassium *t*-butoxide for the metalation¹³⁸. Bates and Siahaan metalated cresols with butyllithium and potassium *t*-butoxide, and the *o*- and *m*-isomers gave the organometallic intermediate in good yield, while the yield was fair for the *p*-isomer¹³⁹. The Simmons–Smith