

Drigard & Castr
Abogados

183
64

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Indicador: 02109618 0000062 Folios: 23
Fecha (2003): 2003-10-17 15:38:43
Trámite : 011 PCT-PATENT 2/1 FASE (CNC) 444 SUPLENIR
Dependencia: 2009 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES S.A.

Tel. Central: 3802200
Int./Fax: (57.1) 2827978
(57.1) 3802700

AS: 89.349

E-Mail: bricac@brigardycastro.com.co

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

RESPUESTA A OFICIO 06846 DE AGOSTO 22, 2003

REF: Expediente No. 02 109.618 - Solicitud de Patente Entrada en Fase Nacional Corresp. a la Solicitud Internacional PCT/SE01/01240 a favor de **ASTRAZENECA AB**
Titulada: **PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE ÉSTERES DE ÁCIDO CARBOXÍLICO CLICLOPROPIL Y DERIVADOS**

RAMIRO CASTRO DUQUE, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 1003, obrando como apoderado de la sociedad **ASTRAZENECA AB**, según lo acredita el documento de poder presentado en esa División, para dar cumplimiento al requerimiento notificado por fijación en lista el 22 de Agosto de 2003 y de acuerdo con los Artículos 38 y 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, Artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la SIC, me permito anexar e informar lo siguiente:

1. Documento donde consta la cesión del derecho a la Patente otorgado por los inventores al solicitante, debidamente apostillado.
2. Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA, junto con su correspondiente traducción al castellano.
3. Extracto para publicación y Tarjeta de Archivo Temático.

De la señora jefe atentamente,

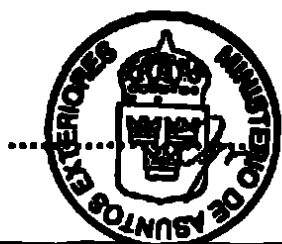


RAMIRO CASTRO DUQUE
C.C. No. 170.322 de Bogotá
Código 340
Cra 7 No. 16-56 Piso 9

Bogotá, Octubre 16, 2003
CHP/MEV/har.

Folio 70 Tarjeta Autor

Folio 71 Extracto Publicacion

22/1
69**APOSTILLA****(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)****1. País: Suecia****El presente documento oficial****2. ha sido firmado por Sra. Anne-Marie Bonde****3. en su calidad de Notario Público****4. y lleva el timbre/sello de Notario Público en Estocolmo****Atestado****5. en Estocolmo****6. el 8 de octubre de 2003****7. de Ministerio de Asuntos Exteriores****8. N° 6638****9. Timbre/Sello****10. Firma****Gunnel Sjöstrand-Wernersson**

23h
70

ASSIGNMENT

The undersigned,

CLARK, Adrian
JONES, Elfyn
LARSSON, Ulf
MINIDIS, Anna

TRASPASO

abajo firmado

domiciled in

AstraZeneca R&D Södertälje, S-151 85 Södertälje, Sweden
(same address for all inventors)

domiciliado en

hereby state under oath to be the sole and true inventor of

decla bajo juramento ser único y verda-
dero inventor de.PROCESS FOR THE PREPARATION OF CYCLOPROPYL CARBOXYLIC ACID ESTERS AND
DERIVATIVESWe state as well that we assign, without reservations or
limitation, in favor ofDeclar asimismo que ced y
transf sin reserva ni limitación, a favor de
la sociedad

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Swedenorganizada y existente de conformidad con la leyes
de

domiciled in

domiciliada en

S-151 85 Södertälje, Sweden

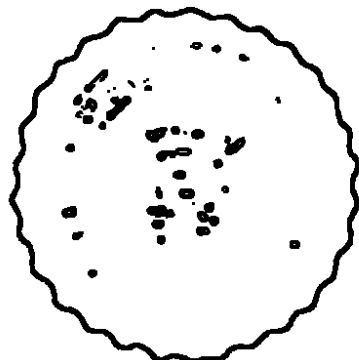
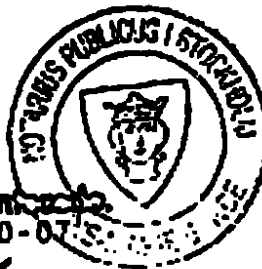
all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Columbia.Todos los derechos inherentes a dicha invención y
que la citada sociedad queda facultada para solicitar
en su nombre la patente correspondiente en la
República de Colombia.

Adrian Clark

Elfyn Jones

Ulf Larsson

Anna Minidis

La infrascripta Anno-Maria Bonda, Notario Público
de Estocolmo, Suecia, certifica queADRIAN CLARK,
ELFYN JONES,
ULF LARSSON y
ANNA MINIDIShan otorgado y firmado el documento que antecede.
Derechos 320 - Correo, 2003-10-07
De oficio:

No.
El Ministerio de Asuntos
Exteriores de Suecia,
certifica por la presente, que el /a
Sr./a.



Anna-Maria Bonde
Notario Público en Estocolmo

ha expedido y firmado el anterior
certificado en su capacidad oficial

De hecho Estocolmo, el 20/10/2010
Nº/2010 - PAGADO

certificado expedido por el Notario Público en Estocolmo,
Sr./a. Anna-Maria Bonde, el 20/10/2010, en su capacidad oficial.

El presente es un certificado de notario público y no tiene
valor legal. El presente es un certificado de notario público y no tiene
valor legal. El presente es un certificado de notario público y no tiene
valor legal.

71-~~7~~
X

TRADUCCION DEL SELLO QUE SE ENCUENTRA EN EL
DOCUMENTO DE CESIÓN DE DERECHOS SOBRE LA INVENCION,
OTORGADO POR LOS INVENTORES: ADRIAN CLARK, ELFYN
JONES, ULF LARSSON Y ANNA MINIDIS A LA SOCIEDAD
ASTRAZENECA AB, DOMICILIADA EN S-151 85 SÖDERTALJE,
SUECIA, DEL SUECO AL CASTELLANO.

ANNE-MARIE BONDE

NOTARIO PÚBLICO DE ESTOCOLMO

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 160068-1 WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/DP/EA/141)	
International application No. PCT/SEC1/01240	International filing date (day/month/year) 31.05.2001	Priority date (day/month/year) 02.06.2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC: C07C 61/347, C07C 69/603, C07C 69/017, C07C 69/743, C07C 69/753, C07C 61/04, C07C 69/96, C07C 233/58		
Applicant AstraZeneca AS et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 10 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the descriptions, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT)

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Unity of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☒ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned argument under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such sentence
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 30.11.2001	Date of completion of this report 02.09.2002
Name and mailing address of the IPEA/EE: Patent- och registreringsverket Box 5025 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. 08-667 72 88	Authorized officer: Viveca Norén/SE Telephone No. 08-742 25 00

Form PCT/DP/EA-430 (cover sheet) (January 1998)

76
133

1. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement) under article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.5(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequences disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in a written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have reached in the conclusion of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheet(s) _____

5. ☐ This report has been established as if (none of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2 (c)).**

* Replacements sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are covered by this report since they do not contain amendments (Rules 70, 16 and 70, 17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to either here / and annexed to this report.

274

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 4-7, 15-22 partially

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. _____

relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 4-7, 15-22 partially

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

272

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
☐ paid additional fees.
☐ paid additional fees under protest.
☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
☒ not complied with for the following reasons.

According to Article 34 (3) (a-c) and Rule 13.2, an international application shall relate to one invention only or to a group of inventions linked by one or more of the same or corresponding "special technical features", i.e. features, that define a contribution which each of the inventions makes over the prior art.

The problem the claimed invention aims to solve is to produce cyclopropyl carboxylic acid esters and other cyclopropyl carboxylic derivatives. This is performed in several steps where the essential step is the formation of a cyclopropyl compound from a α - β -unsaturated carbonyl compound by a reaction with dimethylsulfoxonium methylide (claim 1). Claims 2-3, which are associated with claim 1, describe the process step of claim 1 combined with the preparation of the reagent dimethylsulfoxonium methylide. Claims 4-7 relate to reaction steps leading the reactant of the process in claim 1 and these claims are formally connected to claim 1. Claims 8-14 relate to reactions of cyclopropyl compounds to produce cyclopropyl carboxylic derivatives. Each reaction step is described in independent claims.

-/-

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☐ all parts.
☒ the parts relating to claims Nos. 1-3, 8-14, 15-22 partially

Supplemental Box
(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV

The reaction described in claim 1 is however considered as being obvious to a person skilled in the art (March, J, Advanced organic chemistry: reactions, mechanisms and structure, 4th edition, 1992; Corey, E J, Chaykovsky, M, 1965). This step is considered as the unifying special technical feature and as it is considered obvious to a person skilled in the art there is no such unifying feature apart from the prior art. Consequently the present application does not fulfill the requirements of unity of invention.

The reactions, claimed in claims 4-14, are completely separated from the reaction described in claim 1. The division into several inventions is based on structural elements of the compounds. The characteristic element of the compound produced according to claim 1 is a substituted cyclopropyl. The reactions according to claims 4-7 do not involve compounds with this element. The reactions following the step in claim 1 do contain this characteristic structural element. However, as these reactions are described in independent claims not formally connected to a unifying step (the step of claim 1) each reaction step is considered to represent an independent invention. These inventions have been included in the search and in this Preliminary Examination Report.

The application also contains claims concerning the intermediate and end products of the process. In order to fulfil the requirements of unity of invention it is necessary that the intermediate compounds are closely interconnected with the end products. Such close connection requires that the essential structural part of the end product is incorporated by the intermediate. In the present invention the essential structural part is, as mentioned, a substituted cyclopropyl. This structural part is however not present in all the compounds claimed.

The application is found to contain the following inventions:

Inventions 1-7: Method for producing compound I and Ia and compounds exhibiting the same essential structural part (a substituted cyclopropyl) namely compounds V, Va, VI, VIa, VII, VIIa, VIII, VIIIa, IX and IXa. The compounds I, Ia, V, Va, VI, VIa, VII, VIIa, VIII, VIIIa, IX, IXa. This is described in claims 1-3, 9-14 and parts of claims 15-22.

44/100

Supplemental Box
(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: V

Invention 8: Method for producing compound II and compound II.
Claims 4-6 and part of claims 15-22.

Invention 9: Method for producing compound III and compound
III and IV. Claim 7 and 13-16 partly.

As a consequence of the lack of unity of the application a
complete search was not performed. The search comprised only
what is referred to as inventions 1-7 above. This Preliminary
Examination Report is based on the International Search Report
and relates likewise only to inventions 1-7.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	<u>1-3, 8-20, 22</u>	YES
	Claims	<u>21</u>	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	<u>1-3, 8-20, 22</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1-3, 8-22</u>	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

Reference is made to the following documents:

- 1) Journal of the American chemical society, Volume 87, 1965, K. J. Corey et al: "Dimethyloxosulfonium Methylide ((CH₃)₂SOCH₂) and Dimethylsulfonium Methylide ((CH₃)₂SCH₂). Formation and Application to Organic Synthesis", page 1353 - page 1364
- 2) Advanced Organic Chemistry, Fourth Edition. Jerry March, "Reactions, Mechanisms, and structure. John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 872, 741, pages 420-429, pages 1091-1095
- 3) US 5929291 A (JERZY A. RAJGROWICZ ET AL), 27 July 1999 (27.07.99), scheme 1 and column 4, lines 52-55
- 4) Organic Chemistry, Fifth Edition, T. W. Graham Solomons, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1992, pages 781-782, page 775, pages 846-848; pages 830-832; pages 834-835
- 5) STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 1998:429075, Document no. 129:135904, Diaz-Reguejo et al: "BpCu - Catalyzed Cyclopropanation of Olefins: A Simple System That Operates under and Heterogeneous Conditions (Bp = Dihydricobis(pyrazolyl)borate)"; & Organometallics (1998), 17:14), 3051-3057, RN 91393-54-3

-/..

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of V

- 7) STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 1998:250346, Document no. 128:321223, Galardon, Erwan et al: "Asymmetric cyclopropanation of alkenes and diazocarbonyl insertion into S-H bonds catalyzed by a chiral porphyrin Ru(II) complex"; & Tetrahedron Lett. (1998), 39(16), 2333-2334, RN 207279-36-5
- 8) STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 1995:927375, Document no. 124:116326, Demonceau, A. et al: "Cyclopropanation catalyzed by RuCl₃(PPh₃)₃ and OsCl₂(PPh₃)₃"; Tetrahedron Lett. (1995), 36(46), 8419-22, RN 4103-56-4, 4103-57-5
- 9) STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 1995:597860, Document no. 123:169063, Demonceau, A. et al: "Cyclopropanation of activated olefins catalyzed by Ru-phosphine complexes"; & Tetrahedron Lett. (1995), 36(20), 3519-22, RN 4103-56-4, 4103-57-5
- 10) STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 1998:200362, Document no. 128:270257, Kusuyama, Yoshiaki: "Solvolysis of 1-(trans-2-(m- or p-substituted phenyl) cyclopropyl)-1-methyl-2-ethyl p-nitrobenzoates"; & Bull. Chem. Soc. Jpn. (1998), 71(3), 685-691, RN 4103-57-5, 205674-79-9
- 11) Chemical Abstracts, Volume 59 (1962), (Columbus, Ohio, USA), Kaiser, Carl et al: "2-Substituted cyclopropylamines. I. Derivatives and analogs of 2-phenylcyclopropylamine", THE ABSTRACT No 504F, Med. Pharm. Chem. 1962, 5, 1243 1265, RN 91329-59-8, 91393-53-2, 92576-45-9
- 12) STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 2000:6701, Document no. 132:122310, Wu, Xin-Yan et al: "Asymmetric synthesis of 5-hydroxytryptamine receptor agonist (1R,2S)-(-)-2-(2-hydroxyphenyl)-N,N-dipropylcyclopropamine"; & Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao (1999), 20(12), 1892-1896, RN 256431-75-1, 256431-73-9

-/-

Supplemental Box
(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of V

13) Chemical Abstracts, Volume 57 (1962), (Columbus, Ohio, USA), Richard Fuchs et al: "Transmission of electronic effects by the cyclopropane ring. Ionization constants of m- and p-substituted. beta.-phenylpropionic, cis- and trans-2-phenylcyclopropanecarboxylic acids in 50% ethanol", THE ABSTRACT No 33471, J. Org. Chem. 1962, 27, 733-736, RN 91329-60-1

14) STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 1996:148289, Document no. 124:250558, Valigaarda, Jerk et al: "trans-2-Aryl-N,N-dipropyl-cyclopropylamines: Synthesis and Interactions with 5-HT1A Receptors"; J. Med. Chem. (1996), 39(7), 1485-93, RN 175168-73-7

15) WO 9905143 A1 (ASTRA PHARMACEUTICALS LTD.), 4 February 1999 (04.02.99)

Document D1 discusses the preparation and reactions of dimethyloxosulfonium methylide (another name for dimethylsulfoxonium methylide) and dimethylsulfonium methylide. One of the reactions discussed is the formation of cyclopropyl ketones from α,β -unsaturated ketones with dimethyloxosulfonium methylide.

D2 (page 872) shows a general reaction where dimethyloxosulfonium methylide converts double-bond compounds to cyclopropane derivatives. D3 discloses novel compounds and processes to obtain these compounds. One of the reaction steps is the cyclopropanation of α,β -enones using dimethyloxosulfonium methylide or other ylides.

According to D1-D3 reactions where a methylene group is added to the C-C double bond in α,β -unsaturated carbonyls are previously known. These reactions are the same type of reaction as is described in claim 1 of the present application although they are performed with other compounds. It is however considered obvious to a person skilled in the art to try to apply this type of reaction also on other similar substances. The invention is therefore considered to lack inventive step.

.../...

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of. V

From D1 it is also known to prepare dimethyloxosulfonium methylide by reacting trimethyloxosulfonium chloride or iodide with sodium hydride. To try to perform this reaction with a weaker base than a hydride, e.g. a metal hydroxide as in step i) in claim 2 of the present application, seems to be an possibility to a person skilled in the art. Step ii) is according to the discussion above also considered to be obvious to a person skilled in the art and the invention according to claims 2-3 is considered to lack inventive step.

The reactions claimed in claims 8-14 are all standard procedures which are described in documents D2 and D4 and what is described in claims 15-20 are only embodiments of the invention which are obvious to someone skilled in the art. The invention according to claims 8-20 is not considered to involve an inventive step.

Documents D5-D14 disclose compounds comprised by the general formulas of claim 21 and which are similar to the compounds in claim 22. The invention according to claim 21 is therefore not novel and the invention according to claim 22 is considered to lack inventive step.

7782

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 38 y Regla 70 PCT)

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado 100068-1 WO	PROCEDIMIENTO POSTERIOR Véase comunicación sobre el envío del Informe de examen preliminar internacional (Formulario PCT/IPEA/416)	
No. Solicitud Internacional PCT/SE01/01240	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 31.05.2001	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 02.06.2000
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC C07C, 67/347, C07C 69/003, C07C 69/017, C07 69/743, C07C 69/753, C07C 61/04, C07C 69/06, C07C 233/58		

Solicitante

AstraZeneca AB y colaboradores

1. Este Informe de exámenes preliminar internacional fue elaborado por esta Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante según Artículo 38.

2. Este INFORME comprende un total de 10 hojas, incluye esta portada

☐ Además se adjuntan ANEXOS al Informe; en este caso se trata de hojas con descripciones, reivindicaciones y/o dibujos, que se modificaron y que sirven de base para este Informe, y/o hojas con correcciones efectuadas ante esta Oficina (véase Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones administrativas bajo el PCT).

Estos anexos comprenden un total de ____ hojas.

3. Este Informe contiene datos con respecto a los siguientes puntos:

- I ☒ Base del Informe
- II ☐ Prioridad
- III ☒ Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial
- IV ☒ Fecha de unidad de la invención
- V ☒ Comprobación justificada según Artículo 36(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones sustentando esta comprobación
- VI ☐ Ciertos documentos examinados
- VII ☐ Ciertas deficiencias del registro internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición

30.11.2001

Fecha de la conclusión de este Informe

02.09.2002

Nombre y dirección postal de la (IPEA)

Oficina de Patentes y Registros

Apartado 5056
S-102 42 ESTOCOLMO
Fax No. 08-667 72 88

Tele:
17678
PATOREG-S

Empleado Autorizado

Vivica Norén/BS

Tel: 08-762 25 00

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/SE01/01240

1863

I. Bases del Informe

1. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional*

☒ La solicitud original como presentada originalmente

☐ La descripción:

páginas _____ como presentadas originalmente

páginas _____ presentadas con la petición

páginas _____ presentadas con la carta de _____

☐ Las reivindicaciones:

páginas _____ como presentadas originalmente

páginas _____ modificadas (junto con cualquier declaración) bajo el Artículo 19

páginas _____ presentadas con la petición

páginas _____ presentadas con la carta de _____

☐ Los dibujos:

páginas _____ como presentadas originalmente

páginas _____ presentadas con la petición

páginas _____ presentadas con la carta de _____

☐ La parte del listado de secuencias de la descripción:

páginas _____ como presentadas originalmente

páginas _____ presentadas con la petición

páginas _____ presentadas con la carta de _____

2. En lo concerniente al idioma, todos los elementos indicados más arriba estuvieron a disposición de esta Oficina o le fueron enviados en el idioma en el cual se radicó la solicitud internacional, salvo indicación en contrario consignada bajo este punto.

Estos elementos estuvieron a disposición de esta Oficina o le fueron enviados en el idioma siguiente _____, que es:

☐ el idioma de una traducción enviada para efectos de la búsqueda internacional (según la regla 23.1 (b)).

☐ el idioma de publicación de la solicitud internacional (según la regla 48.3 (b)).

☐ el idioma de la traducción enviada para efectos del examen preliminar internacional (según la regla 55.2 y/o 55.3).

3. En lo que concierne a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo sobre la base del listado de secuencias:

☐ contenido en la solicitud internacional, por escrito.

☐ presentado con la solicitud internacional, en formato de lectura por computador.

☐ remitido posteriormente a esta Oficina, por escrito.

☐ remitido posteriormente a esta Oficina, en formato de lectura por computador.

☐ se ha rendido la declaración, según la cual el listado de secuencias por escrito y suministrado posteriormente no va más allá de la divulgación hecha en la solicitud tal como se radicó.

☐ se ha rendido la declaración, según la cual las informaciones registradas en formato de lectura por computador son idénticas a las de los listados de secuencias, presentados por escrito.

4. Las modificaciones han acarreado la anulación:

☐ de la descripción, páginas:

☐ de las reivindicaciones, Nos.:

☐ de los dibujos, hojas/fig.

5. ☐ El presente informe se preparó sin tener en cuenta (algunas de) las modificaciones, que se consideraron que van más allá de la exposición de la invención (regla 70.2 (c))**

* Las hojas intercambiables que se han suministrado a la Oficina receptora en respuesta a una invitación bajo Artículo 14 se mencionan en este informe como "presentadas originalmente" y no se anexas a este informe puesto que no contienen correcciones (Reglas 70.18 y 70.17).

** Se debe citar cualquier hoja intercambiable conteniendo la citada modificación bajo el punto I y se debe anexas a este informe.

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/8ED1/01240

1584
17

II. No se establece un dictamen en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial

1. Los asuntos de si la invención reivindicada parece tener características de novedad, de actividad inventiva (que no sean obvias) o que tengan una posibilidad de una aplicación industrial no han sido examinados en relación con:

☐ toda la solicitud Internacional

☒ las reivindicaciones No. 4-7, 15-22 parcialmente

porque

☐ la citada aplicación internacional o las citadas reivindicaciones No. 9 se relacionan con el siguiente tema que no requiere un examen internacional preliminar (especificar):

☐ la descripción, las reivindicaciones o los dibujos (a continuación indique cada uno de los elementos) o las citadas reivindicaciones No. 1 - 11 carecen de claridad y por lo tanto no se pudo formar un dictamen significativa (especificar):

☐ las reivindicaciones o las citadas reivindicaciones Nos. ___ están soportadas en forma inadecuada por la descripción de manera que no se pudo formar un dictamen significativa.

☒ no se ha establecido ningún informe de búsqueda Internacional para las citadas reivindicaciones Nos.

2. No se puede efectuar un examen internacional preliminar significativo a causa la omisión del listado de la secuencia de nucleótidos y/o amino ácidos para cumplir con el estándar dispuesto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ no se ha suministrado el formato escrito o no cumple con el estándar

☐ no se ha suministrado el formato de lectura por computador o no cumple con el estándar

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. PCT/SEU101240

IV Falta de unidad de la invención

1. En respuesta a la invitación de restringir o de cancelar unas tarifas adicionales, el solicitante ha:

- ☐ restringido las reivindicaciones
- ☐ pagado tarifas adicionales
- ☐ pagado tarifas adicionales bajo protesta
- ☐ ni restringió ni pagó tarifas adicionales

2. ☒ esta Oficina encontró que no se cumple el requerimiento de unidad de la invención, y exceptó, de conformidad con la Regla 68.1, no invitar al solicitante a la restricción ni a pagar tarifas adicionales.

3. Esta Oficina considera que el requerimiento de unidad de invención de conformidad con las reglas 13.1, 13.2 y 13.3

- ☐ se cumple
- ☒ no se cumple por los siguientes motivos:

De conformidad con el Artículo 34 (3) (a-c) y la Regla 13.2, una solicitud internacional se resolverá únicamente con una invención o con un grupo de invenciones seleccionadas entre sí por una o varias "características técnicas especiales" o que corresponden entre sí; es decir las características que definen una contribución que cada una de las invenciones hace sobre la anterioridad.

El problema que la invención reivindicada busca resolver es la producción de ácidos ésteres de ciclopropilo carboxílico y otros derivados de ciclopropilo carboxílico. Lo anterior se obtiene por medio de varios pasos donde el paso esencial es la formación de un compuesto ciclopropilo a partir de un compuesto de carbonilo α - β -no saturado mediante una reacción con dimetilsulfóxido metilado (reivindicación 1). Las reivindicaciones 2-3 que se asocian con la reivindicación 1, describen el paso del proceso de la reivindicación 1 combinado con la preparación del reagente dimetilsulfóxido metilado. Las reivindicaciones 4-7 conciernen los pasos de la reacción dirigiendo el reactivo del proceso en la reivindicación 1 y estas reivindicaciones están formalmente conectadas con la reivindicación. Las reivindicaciones 8-14 conciernen las reacciones de compuestos de ciclopropilo para producir derivados de ciclopropilo carboxílico. Cada paso de la reacción se describe en reivindicaciones independientes.

4. Por lo tanto, las siguientes partes de la solicitud internacional se sometieron al examen internacional preliminar cuando se estableció este informe:

- ☐ todas las partes
- ☒ las partes relacionadas con las reivindicaciones No. 1-3, 8-14, 15-22 parcialmente

Sin embargo se considera que la reacción descrita en la reivindicación 1 es obvia para una persona con conocimientos en el arte (March, J. Advanced organic chemistry (Química Orgánica Avanzada), mecanismos y estructuras, Cuarta Edición, 1982; Corey, E. J. Chaykovsky, M, 1965). Este paso se considera como la característica técnica especial de unificación y puesto que se considera obvia para una persona con conocimientos del arte, no existe la citada característica de unificación, salvo la anterioridad. Por lo anterior, la presente solicitud no cumple los requisitos de unidad de invención.

Las reacciones reivindicadas en las reivindicaciones 4-14 están totalmente separadas de la reacción descrita en la reivindicación 1. La separación en varias invenciones se basa en los elementos estructurales de los compuestos. El elemento característico del compuesto producido de conformidad con la reivindicación 1 es un ciclopropilo substituido. Las reacciones de conformidad con las reivindicaciones 4-7 no incluyen compuestos con este elemento. Las reacciones posteriores al paso en la reivindicación 1 si contienen este elemento estructural característico. Sin embargo, puesto que estas reacciones se describen en reivindicaciones separadas que no están formalmente conectadas con un paso de unificación (el paso de la reivindicación 1) se considera que cada paso de la reacción representa una invención independiente. Estas invenciones se han incluido en la búsqueda en este Informe de Examen Preliminar.

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. PCT/SE01/01240

Casilla adicional

(Se puede utilizar cuando el espacio de cualquiera de las casillas anteriores no es suficiente).

Continuación de IV

La solicitud también contiene reivindicaciones concernientes a los productos intermedios y finales del proceso. Con el fin de cumplir con los requerimientos de unidad de invención, es necesario que los compuestos intermedios estén estrechamente interconectados con los productos finales. Esta citada estrecha conexión requiere que la parte estructural esencial del producto final sea incorporada por el intermedio. En la presente invención, la parte estructural esencial, como se mencionó, es un ciclopropilo substituido. Sin embargo esta parte estructural no se encuentra presente en todos los compuestos reivindicados.

Se encontró que la solicitud contiene las siguientes invenciones:

Invenciones 1-7: Método para producir un compuesto I y la y compuestos exhibiendo la misma parte estructural esencial (un ciclopropilo substituido) a saber V, Va, VI, Via, VII, VIIa, VIII, VIIa, IX y IXa. Los compuestos I, Ia, V, Va, VI, Via, VII, VIIa, VIII, VIIa, IX y IXa. Esto se describe en las reivindicaciones 1-3, 8-14 y partes de las reivindicaciones 15-22.

Invención 8: método para producir el compuesto II y el compuesto II (sic).

Reivindicaciones 4-6 y parte de las reivindicaciones 15-22.

Invención 9: método para producir el compuesto III y el compuesto III y IV. Reivindicación 7 y 15-18 parcialmente.

Como consecuencia de la falta de unidad de la solicitud, no se efectuó una búsqueda completa. La búsqueda únicamente comprendió lo que se refiere a las reivindicaciones 1-7 arriba. Este Informe de Búsqueda Preliminar se basa en el Informe Internacional de Búsqueda y por lo tanto únicamente se relaciona con las invenciones 1-7.

INF RME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/SE01/01240

V. Comprobación justificada bajo el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; citas y explicaciones sustentando esta declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones	1-3, 8-20, 22	SI
	Reivindicaciones	21	NO
Actividad inventiva	Reivindicaciones		SI
	Reivindicaciones	1-3, 8-20, 22	NO
Aplicación Industrial	Reivindicaciones	1-3, 8-20, 22	SI
	Reivindicaciones		NO

2. Enumeraciones y Explicaciones (Regla 70.7)

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- 1) Journal of the American Chemical Society (Diario de la Sociedad Americana de Químicos) Volumen 87, 1965, E. J. Corby y colaboradores: "Dimetilsulfonio Metilde ((CH₃)₂SOCH₂) y Dimetilsulfonio Metilde ((CH₃)₂SCH₂). Formación y Aplicación a la Síntesis Orgánica", página 1353 - página 1364.
- 2) Advanced Organic Chemistry (Química Orgánica Avanzada), Cuarta Edición, Jerry March, "Reactions, Mechanisms and Structure" (Reacciones, Mecanismos y Estructura), John Wiley e Hijos, Nueva York, 1992, páginas 872, 741, páginas 428-429, páginas 1091-1095.
- 3) US 5929291 A (JERZY A. BAJGROWICZ Y COLABORADORES), 27 de Julio de 1999, esquema 1 y columna 4, líneas 52-55
- 4) Organic Chemistry (Química Orgánica), Quinta Edición, T.W. Graham Solomons, John Wiley e Hijos, Inc., Nueva York, 1992, páginas 781-782, página 775, páginas 846-848, páginas 830-832, páginas 834-835
- 5) STN Internacional, Registro CAPLUS, acceso CAPLUS No. 1998:429075, Documento No. 129:136904, Diaz-Requejo y colaboradores: "BpCu - Ciclopropagación Catalizada de Olefinas: Un Sistema Simple que Opera bajo y Condiciones Heterogéneas (Bp = Dihidrobis (pirazola) borato)", y Organometálicos (1998), 17 (14), 3051-3057, RN 91393-54-3
- 7) STN Internacional, Registro CAPLUS, acceso CAPLUS No. 1998:250346, Documento No. 128:321223, Galardon, Erwan y colaboradores: "Ciclopropagación asimétrica de alquenos e inserción de diazocarbonilos en enlaces S-H catalizados por un complejo de porfirina quiral Ru (II)", y Tetrahedron Lett. (1998), 39 (16), 2333-2334, RN 207279-38-6
- 8) STN Internacional, Registro CAPLUS, acceso CAPLUS No. 1995:927975, Documento No. 124:118328, Demonceau, A y colaboradores: "Ciclopropagación catalizada por RuCl₃ (PPh₃)₃ y OsCl₂ (PPh₃)₃", Tetrahedron Lett. (1995), 36 (46), 8419-22, RN 4103-56-4, 4103-57-5.
- 9) STN Internacional, Registro CAPLUS, acceso CAPLUS No. 1995:597880, Documento No. 123:169063, Demonceau, A y colaboradores: "Ciclopropagación de olefinas activadas catalizadas por complejos de Ru-fosfina", Tetrahedron Lett. (1995), 36 (20), 3519-22, RN 4103-58-4, 4103-57-5.
- 10) STN Internacional, Registro CAPLUS, acceso CAPLUS No. 1998:200362, Documento No. 128:270257, Kusuyama, Yoshiaki: "Solvolisis de 1-(trans-2-(fenilo m- o p-substituido) ciclopropilo)-1-metilo-etilo p-nitrobenzoatos", & Bull. Chem. Soc. Jpn. (1998), 71(3), 685-691, RN 4103-57-5, 205874-79-9.
- 11) Chemical Abstracts (Extractos Químicos), Volumen 59 (1982), (Columbus, Ohio, USA) Kaiser, Carl y colaboradores: "2 Ciclopropilaminas substituidas. I Derivados y Análogos de 2-fenilciclopropilamina", EL EXTRACTO No. 504f, Med. Phar. Chem. 1982, 5, 1243, 1265, RN 91329-58-8, 91393-53-3, 92576-45-9.

**INF RME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. PCT/SE01/01240

Casilla adicional

(Se puede utilizar cuando el espacio de cualquiera de las casillas anteriores no es suficiente).

Continuación de V

12) STN International, Registro CAPLUS, acceso CAPLUS No.2000:6701, Documento No. 132:122310, Wu, Xin-Yan y colaboradores: "Síntesis asimétrica de receptor agonista 5-hidroxitriptamina (1R, 2S) - (-) -2-(2-hidroxifenilo)-N, N-dipropilo-ciclopropamina", & Geodeng Xuexiao Huaxue Xuebao (1999), 20 (12), 1892-1896, RN 256431-75-1, 256431-73-9.

13) Chemical Abstracts (Extractos Químicos), Volumen 57 (1962), (Columbus, Ohio, USA), Richard Fuchs y colaboradores: "Transmisión de efectos electrónicos por el anillo de ciclopropano. Constantes de ionización de m- y p-beta-fenilopropiónico sustituidos, cis- y trans-2-ácidos fenilciclopropanocarboxílicos en 50% de etanol", EL EXTRACTO No. 33471, J. Org. Chem. 1962, 27, 733-736, RN 91329-60-1.

14) STN International, Registro CAPLUS, acceso CAPLUS No. 1996:148289, Documento No. 124:250558, Vallgaard, Jerk y colaboradores: "trans-2-Arilo-N, N-dipropilo-ciclopropilaminas: Síntesis e interacción con Receptores 5-HT1A", & J. Med. Chem. (1996), 39 (7), 1485-93, RN 175168-73-7

15) WO 9905143 A1 (ASTRA PHARMACEUTICALS LTD.), 4 de febrero de 1999 (04.02.99).

El documento D1 discute la preparación y las reacciones de dimetiloxosulfonio metalida (otro nombre de dimetilsulfonio metalida) y dimetilsulfonio metalida. Una de las reacciones discutidas es la formación de cetonas de ciclopropilo de cetonas α,β -no saturadas con dimetiloxosulfonio metalida.

El D2 (página 872) muestra una reacción general donde el dimetiloxosulfonio metalida convierte los compuestos de enlaces dobles en derivados de ciclopropano. El D3 divulga compuestos y procesos novedosos para obtener estos compuestos. Uno de los pasos de la reacción es la ciclopropanación de α,β -enonas utilizando el dimetiloxosulfonio metalida u otros lídicos.

De acuerdo con los D1-D3, ya se conocían las reacciones donde un grupo metileno se agrega al enlace doble C-C en carbonilos α,β -no saturados. Estas reacciones son del mismo tipo que la reacción descrita en la reivindicación 1 de la presente solicitud, aunque se efectúan con otros compuestos. Sin embargo se considera obvio que una persona conocedora del arte trate de aplicar este tipo de reacción también en otras sustancias similares. Por lo tanto se considera que la invención carece de actividad inventiva.

A partir del D1 también se sabe de la preparación de dimetiloxosulfonio metalida haciendo reaccionar cloruro o yoduro de trimetiloxosulfonio con hidruro de sodio. Tratar de efectuar esta reacción con una base más débil que un hidruro, por ejemplo un hidróxido de metal como en el paso i) de la reivindicación 2 de la presente solicitud, parece ser una posibilidad para una persona conocedora del arte. El paso ii) de conformidad con la anterior discusión también se considera obvio para una persona con conocimientos en el arte y la invención, de conformidad con las reivindicaciones 2-3 se considera carente del paso de actividad inventiva.

Las reacciones reivindicadas en las reivindicaciones 8-14 son todos procedimientos convencionales que se describen en los documentos D2 y D4 y lo que se describe en las reivindicaciones 15-20 son únicamente incorporaciones de la invención que son obvias para una persona con conocimientos en el arte. La invención, de conformidad con las reivindicaciones 8-20 no se considera que comprenda una actividad inventiva.

Los documentos D5-D14 divulgan compuestos incluidos en las fórmulas generales de la reivindicación 21 y que son similares a los compuestos de la reivindicación 22. Por lo tanto, la invención según la reivindicación 21 no es novedosa y se considera que la invención según la reivindicación 22 carece de actividad inventiva.



2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio ~~92~~

Radicación No 02-109618

Concepto Técnico No 98

Clasificación Internacional de Patentes: A61K31/215, C07C 67/347

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.28-b).
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afro americanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☒

EXAMINADOR TÉCNICO
202059

Bogotá D. C., Febrero 17 de 2004.



2020
Bogotá DC

Doctor(a)
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado(a)
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA:	Radicación No.	02 - 109618
	Solicitud Internacional	PCT/SE01/01240
	Fecha Inicio fase nacional	02/01/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	418
	Oficio No.	290
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá D.C.

[19 FEB. 2004]


ALIX CARMENZA OESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202059