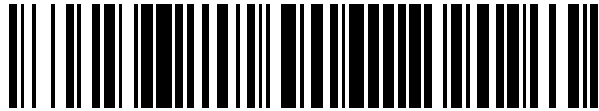


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 177**

21 Número de solicitud: 201830049

51 Int. Cl.:

C07C 69/738 (2006.01)
C07D 317/30 (2006.01)
C07D 309/32 (2006.01)
C07C 67/327 (2006.01)
A61K 31/222 (2006.01)
A61K 31/34 (2006.01)
A61K 31/35 (2006.01)

12

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

R1

22 Fecha de presentación:

10.03.2017

43 Fecha de publicación de la solicitud:

07.12.2018

88 Fecha de publicación diferida del informe sobre el estado de la técnica:

20.02.2019

62 Número y fecha presentación solicitud inicial:

P 201700241 10.03.2017

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA (100.0%)
PABELLON DE BRASIL PO. DE LAS DELICIAS S/N
41013 Sevilla ES**

72 Inventor/es:

**FERNÁNDEZ-BOLAÑOS GUZMÁN, José María;
MAYA CASTILLA, Inés y
GONZÁLEZ BENJUMEA, Alejandro**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **Procedimiento para la obtención de secoiridoides dialdehídicos**

57 Resumen:

Procedimiento para la obtención de secoiridoides dialdehídicos.

Esta invención se refiere un procedimiento para la obtención de secoiridoides dialdehídicos, tales como la oleaceína y oleocantal mediante el uso de DMSO. Este procedimiento permite doblar el rendimiento de la reacción de Krapcho con la que se obtiene oleaceína a partir de oleuropeína, presente en la hoja de olivo. La oleaceína, un secoiridoide dialdehídico presente en el aceite de oliva virgen y virgen extra posee muy interesantes propiedades biológicas como antiinflamatorio y antiasmático. Se utiliza por primera vez la reacción de Krapcho a la conversión de los aglicones monoaldehídicos de oleuropeína y ligstrósido, presentes en extractos fenólicos del AOVE, en los correspondientes derivados dialdehídicos oleocantal y oleaceína, con lo que se consigue un método muy eficaz de enriquecer los extractos fenólicos en los secoiridoide dialdehídicos, de alto valor añadido.

ES 2 693 177 R1



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201830049

②② Fecha de presentación de la solicitud: 10.03.2017

②③ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
Y	VOUGOGIANNOPOULOU, K. et al. "One-Step Semisynthesis of Oleacein and the Determination as a 5-Lipoxygenase Inhibitor". Journal of Natural Products 2014, Volumen 77, Número 3, páginas 441-445. [Disponible en línea el 25.02.2014]. ISSN: 0163-3864. DOI: 10.1021/np401010x. Ver página 441, resumen; página 442, columna 2, párrafos 3-4; figura 2; Página 444, columna 2, párrafo 1.	1-3
Y	MASON, J.D. & MURPHREE, S.S. "Microwave-Assisted Aqueous Krapcho Decarboxylation". Synlett 2013, Volumen 24, Número 11, páginas 1391-1394. [Disponible en línea el 08.05.2013]. ISSN en línea: 1437-2096. DOI: 10.1055/s-0033-1338701. Ver página 1391, resumen y columna 1, párrafo 1; esquemas 1 y 2.	1-3
Y	WO 2007/081808 A2 (DEVIRIS INC.) 19.07.2007, Párrafos [0049]-[0050], [0054]-[0057]; esquemas 1 y 2.	1-3
A	JERMAN KLEN, T. et al. "Phenolic Profiling of Olives and Olive Oil Process-Derived Matrices Using UPLC-DAD-ESI-QTOF-HRMS Analysis". Journal of Agricultural and Food Chemistry 2015, Volumen 63, Número 15, páginas 3859-3872. [Disponible en línea el 18.03.2015]. ISSN: 0021-8561. DOI: 10.1021/jf506345q. Ver página 3859, resumen; página 3865, tabla 3, estructura II.	1-5
A	MONTEDORO, G. et al. "Simple and Hydrolyzable Compounds in Virgin Olive Oil. 3. Spectroscopic Characterizations of the Secoiridoid Derivatives". Journal of Agricultural and Food Chemistry 1993, Volumen 41, Número 11, páginas 2228-2234. ISSN: 0021-8561. DOI: 10.1021/jf00035a076. Ver página 2228, resumen; página 2231, figura 3.	1-5

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
08.02.2019

Examinador
G. Esteban García

Página
1/6



21 N.º solicitud: 201830049

22 Fecha de presentación de la solicitud: 10.03.2017

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

51 Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	NARDI, M. et. al. "Biomimetic synthesis and antioxidant evaluation of 3,4-DHPEA-EDA [2-(3,4-hydroxyphenyl) ethyl (3S,4E)-4-formyl-3-(2-oxoethyl)hex-4-enoate]". Food Chemistry 2014, Volumen 162, páginas 89-93. [Disponible en línea el 13.04.2014]. ISSN: 0308-8146. DOI: 10.1016/j.foodchem.2014.04.015. Ver página 89, resumen; página 91, resultados y discusión; esquema 1.	1-5
A	GUIISO, M. & MARRA, C. "Highlights in Oleuropein Aglycone structure". Natural Product Research: Formerly Natural Product Letters 2005, Volumen 19, Número 2, páginas 105-109. [Disponible en línea el 17.08.2006]. ISSN: 1478-6419; 1029-2349 (en línea). DOI: 10.1080/14786410410001696147. Ver página 106, esquema 1; página 107, esquema 2.	1-5

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
08.02.2019

Examinador
G. Esteban García

Página
2/6

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07C69/738 (2006.01)

C07D317/30 (2006.01)

C07D309/32 (2006.01)

C07C67/327 (2006.01)

A61K31/222 (2006.01)

A61K31/34 (2006.01)

A61K31/35 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07C, C07D, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, WPI, REGISTRY, CAPLUS, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, XPESP, NPL, GOOGLE SCHOLAR, NCBI

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 08.02.2019

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-5	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 4,5	SI
	Reivindicaciones 1-3	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	VOUGOGIANNOPOULOU, K. at al. Journal of Natural Products 2014, Vol. 77, Nº 3, pp. 441-445.	25.02.2014
D02	MASON, J.D. & MURPHREE, S.S. Synlett 2013, Vol. 24, Nº 11, pp. 1391-1394.	08.05.2013
D03	WO 2007/081808 A2 (DEVIRIS INC.)	19.07.2007

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a un **procedimiento para la preparación** de los secoiridoides dialdehídicos **oleaceína** y/u **oleocantal** que comprende el tratamiento del aglicón monoaldehídico de **oleuropeína** y/o del aglicón monoaldehídico de **ligstrósido** con dimetilsulfóxido (DMSO) o dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d₆) húmedos y en ausencia de una sal inorgánica.

Novedad y actividad inventiva (Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986):

El documento D01 divulga la semisíntesis en una sola etapa, y en condiciones de descarboxilación de Krapcho, del dialdehído **oleaceína (2)** a partir de **oleuropeína (1)**, que junto a **ligstrósido** está presente en los extractos de las hojas de *Olea europaea*, (ver página 441, resumen). En este caso concreto, la reacción tiene lugar por calentamiento de oleaceína a una temperatura de 150 °C durante 10 horas, en DMSO o DMSO-d₆, y en presencia de agua y de cloruro sódico. La conversión incluye tres procesos, que son la escisión del resto de glucosa, la apertura del anillo del secoiridoide con formación de dos grupos aldehído y la eliminación del grupo carboximetilo en C-4. Así, en el mecanismo propuesto, el aglicón de oleuropeína aparece como el primer producto intermedio del proceso, sobre el que se realiza la apertura del anillo y posterior descarboxilación (ver página 442, columna 2 y figura 2).

La diferencia existente entre el procedimiento descrito en el documento D01 y el procedimiento de la solicitud es que este último se realiza en **ausencia** de una sal inorgánica.

El efecto técnico asociado a esta diferencia, según el solicitante, es la mejora del proceso de preparación del dialdehído, disminuyendo el tiempo de calentamiento y aumentando el rendimiento del producto final.

El problema técnico que subyace en la presente solicitud podría ser definido como la provisión de un procedimiento para la preparación de los compuestos dialdehídicos oleaceína y oleocantal a partir de los aglicones de oleuropeína y/o ligstrósido, mediante el uso de DMSO, con un rendimiento superior a los procedimientos existentes en el estado de la técnica.

La solución propuesta por el solicitante es la eliminación de la sal inorgánica en la reacción de Krapcho.

Sin embargo, dicha solución se encuentra ya descrita en el estado de la técnica.

Así, el documento D02 divulga un estudio sobre la influencia de las diferentes condiciones de reacción en la descarboxilación de Krapcho de derivados de alquilmalonato en medios acuosos y en presencia de microondas (ver página 1391, resumen). En el documento se recogen diversos ensayos en los que se han modificado las condiciones de reacción respecto a las descritas originalmente, lo que incluye la realización del proceso en ausencia de sal. En concreto, se describe la transformación de 2-etil-1,3-propanodiato de dietilo **1a** en butanoato de etilo **2a** utilizando como disolvente DMSO húmedo y consiguiendo el mismo rendimiento en presencia de cianuro sódico y en ausencia de dicha sal (ver página 1391, esquema 1). También se divulgan ensayos de reacción de descarboxilación del dicetoéster de fórmula **3** para dar lugar a la 1,3-dicetona **4** en agua, utilizando microondas, añadiendo cloruro sódico al medio o en ausencia de éste (ver página 1391, esquema 2).

Por tanto, se considera que el experto en la materia, en vista de lo divulgado en el documento D02, se plantearía, con razonables expectativas de éxito, la preparación de **oleaceína** y **oleocantal**, a partir de los aglicones de **oleuropeína** y/o **ligstrósido**, mediante una reacción de descarboxilación de Krapcho como la descrita en el documento D01, pero en ausencia de sal iónica, sin que ello requiriera el ejercicio de actividad inventiva por su parte, más aun teniendo en cuenta que el ensayo de diferentes condiciones de reacción en cualquier proceso químico forma parte de la actividad rutinaria del experto en la materia del campo al que pertenece la invención.

En consecuencia, se considera que el objeto de la reivindicación **1** carece de actividad inventiva a la luz de la combinación de las enseñanzas técnicas recogidas en los documentos D01 y D02 (Artículo 8.1 de la Ley de Patentes).

Además, se considera que la reivindicación dependiente **2**, relativa a un procedimiento de obtención de oleaceína y/u oleocantal en el que los productos de partida (los aglicones de oleuropeína y/o ligstrósido) se encuentran mezclados con otros productos, no contiene ninguna característica técnica que, en combinación con las características técnicas de la reivindicación **1**, de la que depende, pudiera conferirle actividad inventiva.

Por otro lado, la reivindicación **3** se refiere a un procedimiento de preparación de oleaceína y/u oleocantal que comprende una etapa adicional de **acilación** de éstos.

Aunque ninguno de los documentos D01 y D02 divulga dicha etapa adicional, la reacción de acilación de oleocantal y oleaceína, con el fin de proteger los grupos hidroxilo de estos compuestos, es de sobra conocida en el estado de la técnica.

Así, por ejemplo, el documento D03 divulga un procedimiento para la acilación de oleocantal por tratamiento con un anhídrido o cloruro de un ácido carboxílico en presencia de una base, siguiendo los procedimientos habituales utilizados en química orgánica para la protección de grupos hidroxilo (ver párrafos [0054]-[0057]; esquemas 1 y 2). El documento recoge también los productos mono y diacilados de fórmula (I) resultantes de dicho procedimiento, que cuando R es -OR¹, R¹ es -COR⁴, R⁴ es metilo, Y es -OC(O)- y Z es H coincide con el compuesto de fórmula **2** de la solicitud (ver párrafos [0049]-[0050]).

Se considera que el procedimiento objeto de la reivindicación **3** resultaría de la mera yuxtaposición de los elementos técnicos conocidos en el estado de la técnica. Así, el experto en la materia se habría planteado la incorporación de una etapa posterior de acilación, como la descrita en el documento D03, al procedimiento de preparación de oleaceína y/u oleocantal, con el fin de obtener un derivado protegido de estos productos, sin que ello requiriera el ejercicio de actividad inventiva por su parte.

Por tanto, se considera que el objeto de la reivindicación **3** carece de actividad inventiva respecto a las enseñanzas técnicas recogidas en el estado de la técnica.

En conclusión, se considera que el conjunto de las reivindicaciones **1-3** no reúne, respecto al estado de la técnica, los requisitos de patentabilidad (novedad y actividad inventiva) establecidos en el Artículo 4.1 de la Ley de Patentes 11/1986.

Sin embargo, no se ha encontrado en el estado de la técnica divulgación ni sugerencia alguna que pudiera dirigir al experto en la materia hacia la invención recogida en las reivindicaciones dependientes **4** y **5**, relativas a un procedimiento de obtención de oleaceína y/u oleocantal a partir de los aglicones de oleuropeína y/o ligstrósido que comprende la acetalización regioselectiva de los derivados diacilados (**2**) y (**9**) y la desacilación de los compuestos así obtenidos.

En consecuencia, se considera que el objeto de las reivindicaciones **4** y **5** satisface los requisitos de patentabilidad (novedad y actividad inventiva) establecidos en el Artículo 4.1 de la Ley de Patentes 11/1986.

Aplicación industrial (Artículo 9 de la Ley de Patentes 11/1986):

Se considera que el objeto de las reivindicaciones **1-5** satisface el requisito de aplicación industrial.