

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 01-011529- -00015-0000

Rec: 2007-03-01 16:29:21 Dep. 2020 NUEVOCREACIONES

TRA. 2 PATENTES

Evo: 1 REQUERIMIENTO

Act 489 RESPUESTA POSICION F-0105: 8

As. 04.510

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. 01 011 529 – solicitud de patente de invención
a favor de ASTRAZENECA AB y SHINOGI & CO. LTD

Respuesta a oficio No. 12238 del 26 de octubre de 2006

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado sustituto de las sociedades ASTRAZENECA AB y SHINOGI & CO., LTD., según lo acreditan los documentos de poder presentados ante esa División, me permito dar respuesta a las observaciones de carácter técnico y jurídico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la patente de acuerdo con la Decisión 486 según el concepto técnico No. 01662 notificado por fijación en lista de fecha 26 de agosto de 2006, cuyo término fue prorrogado mediante escrito radicado el 25 de enero de 2007.

Atendiendo a las observaciones del señor examinador respecto a la claridad, nos permitimos presentar un nuevo capítulo reivindicatorio de 1 – 6 reivindicaciones el cual reemplaza completamente las reivindicaciones anteriormente presentadas.

El señor examinador objeta la claridad de la presente solicitud argumentando que la caracterización que se hace del objeto de la invención no esta acorde a los parámetros establecidos para caracterizar compuestos químicos.

El señor examinador no esta de acuerdo con que el compuesto químico de la presente solicitud se caracterice por su propiedades fisicoquímicas, ya que esto solo es aceptable en ciertos casos y este no es uno de esos. El señor examinador argumenta que los compuestos químicos de la presente solicitud deben caracterizarse por su estructura química y los componentes de la misma. Prosigue el señor examinador afirmando que la caracterización del compuesto por su patrón de difracción de rayos X no es aceptable ya que esto corresponde a la propiedad física del estado sólido y no a una definición absoluta de la molécula. Por último argumenta el señor examinador que la reivindicación de procedimiento no incluye la secuencia lógica de etapas y las condiciones físico-químicas requeridas para la obtención del producto de interés.

Con el fin de superar todas estas objeciones presentadas por el señor examinador, se anexa un nuevo capítulo reivindicatorio dirigido al proceso de obtención del producto en cuestión. Aun así cabe anotar que debido a la naturaleza de la invención, que corresponde a una nueva forma cristalina de un compuesto conocido, la caracterización de la misma por sus patrones de difracción de rayos X es en realidad la única forma posible de diferenciarla de las demás, ya que la formula química no cambia con la estructura cristalina, lo que cambia son las propiedades físico-químicas. Por lo tanto la oficina de patentes debería aceptar la caracterización de nuevas especies cristalinas por sus propiedades fisico-químicas.

En cuanto a la objeción por reivindicaciones de uso, el nuevo capítulo reivindicatorio anexo elimina dichas reivindicaciones, superando así la objeción presentada por el señor examinador.

Por otro lado, el señor examinador objeta la altura inventiva de la presente solicitud a la luz de lo divulgado por la anterioridad EP 0521471 (en adelante D1) la cual enseña el compuesto rosuvastatina de la presente solicitud. Argumenta el señor examinador que el develamiento de nuevas estructuras cristalinas, a partir de la formación de sales de un compuesto ampliamente conocido en el estado de la técnica, ni implica que se halla desplegado

actividad inventiva que amerita la protección por patente de invención para cada uno de los cristales de la molécula rosuvastatina. Lo anterior porque el compuesto ya existía en el estado de la técnica y el trabajo de investigación se basó en la determinación de la capacidad intrínseca de las moléculas de materializar estructuras tridimensionales ordenadas y en develamiento de las mismas, hecho este en el que el investigador no intervino en calidad de creador y responsable del diseño arquitectónico del cristal, porque se trató de la aptitud propia de la naturaleza de estado sólido de rosuvastatina en su forma de cristal.

Concluye el señor examinador que por esta razón no es posible reconocer un verdadero salto cualitativo con respecto a la regla técnica junto con el planteamiento de un problema técnico y su solución, respaldado con estudios técnicos detallados que hubiesen valorado las formulaciones convencionales de rosuvastatina con aquellas que utilizan una de las formas cristalinas de las sales de la molécula que aquí se reclama.

Al respecto cabe hacer varias observaciones. En primer lugar la anterioridad citada por el señor examinador no demuestra que la forma cristalina novedosa de la presente solicitud carezca de altura inventiva, solamente demuestra la existencia de la rosuvastatina en el arte previo. Segundo, el señor examinador no esta presentando argumentos que niegen la altura inventiva de las nuevas formas cristalinas. Si bien es cierto que la disposición estructural de los cristales de un compuesto esta dictada por la naturaleza, también es cierto que ciertas formas cristalinas ocurren naturalmente con mayor asuidad que otras. La razón de esto, como bien lo sabe el técnico con habilidad ordinaria en la materia, yace en la energía de cristalización involucrada en el proceso de formación de cristales cuando este ocurre espontáneamente en la naturaleza. Es por esta razón que las formas conocidas de la rosuvastatina corresponden a formas amorfas, no a formas cristalinas como en la presente solicitud. La altura inventiva de la presente solicitud no yace en haber encontrado un nuevo compuesto, yace en haber encontrado un proceso que permite obtener una forma cristalina de rosuvastatina con las propiedades mejoradas que se describen allí; a saber,

propiedades térmicas ventajosas, no es higroscópica y posee un perfil de solubilidad ventajoso.

El señor examinador argumenta que los procesos de cristalización son ampliamente conocidos, y por ello no hay actividad inventiva alguna en desarrollar una forma cristalina novedosa. Al respecto cabe anotar que si bien las técnicas de formación de cristales son conocidas, los métodos para obtener cristales novedosos de compuestos conocidos no lo son. En primer lugar es necesario superar los problemas termodinámicos implicados en la formación de cristales que no ocurren de manera espontánea en la naturaleza. Por tal motivo es necesario desarrollar procesos de formación del compuesto que favorezcan la formación de la nueva forma cristalina, lo cual implica investigar cuales sales poseen las características termodinámicas suficientes para reducir la energía de cristalización al punto que la sal prefiera formar un cristal específico en lugar del cristal que normalmente formaría en estado natural. Además, la sal seleccionada debe también ser estable a condiciones de temperatura normales, de nada sirve una sal que se degrada fácilmente a condiciones normales ya que esto no va a favorecer la industrialización del proceso como tal.

Una vez se encuentra la sal, es necesario proceder a formar el cristal que ha de usarse como semilla en el proceso de cristalización. Esto requiere el desarrollo de un sistema de separación y purificación nuevo, ya que las propiedades del nuevo cristal no se conocen completamente y no se sabe como puede reaccionar si se somete al proceso de purificación y separación conocido. Una vez se ha obtenido el cristal puro, entonces si se procede de acuerdo a las técnicas conocidas de formación de cristales.

No se entiende como puede el señor examinador menospreciar el proceso involucrado detrás de la formación de una nueva forma cristalina de un compuesto conocido, simplemente basándose en el hecho que el compuesto ya se conoce. Nada en la anterioridad D1 enseña o sugiere el proceso necesario para obtener los cristales de la solicitud, sencillamente porque en dicha anterioridad no se forman los cristales de la presente

solicitud. De hecho, nada en dicha solicitud enseña, sugiere, o motiva al técnico con habilidad en la materia a formar las sales de la presente solicitud. Si algo, la anterioridad D1 solo demuestra que el arte previo enseña la rosuvastatina, y la presente invención en ningún momento esta reivindicando su autoría sobre la rosuvastatina.

El señor examinador esta claramente interpretando de manera errónea la solicitud. Aquí no se esta buscando protección para la rosuvastatina, se esta buscando protección para cristales novedosos de rosuvastatina. Dichos cristales solamente puede caracterizarse por su estructura cristalina, de nada sirve caracterizarlos por su estructura química, ya que esto no los diferencia de otros cristales o de otras formas amorfas de la rosuvastatina. Cuando el señor examinador exige que se elimine la caracterización de los cristales por las características de sus patrones de difracción de rayos X, esta anulando de plano aquello que diferencia la invención del arte previo. Además, y como se dijo arriba, la estructura cristalina y la estructura química son dos propiedades completamente independientes una de la otra, y esto es perfectamente claro para el técnico con habilidad ordinaria en la materia. Un compuesto puede tener una sola estructura química, aun así se puede manipular el proceso de cristalización para obtener varias formas cristalinas, ¿Cómo espera el señor examinador que se diferencien dichas formas cristalinas si la estructura química del compuesto es la misma?

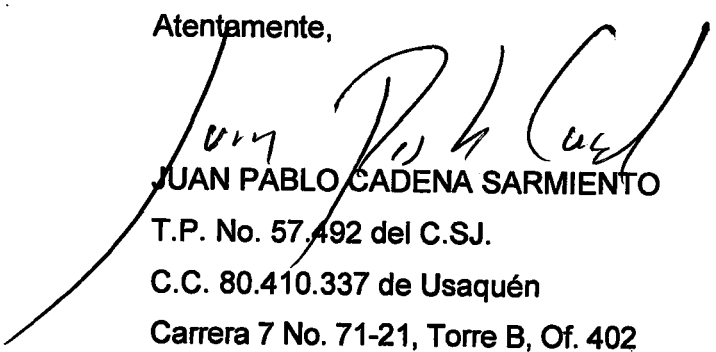
Queda entonces en evidencia que el señor examinador carece de argumentos técnicos válidos para negar la altura inventiva de la presente solicitud, y por lo tanto se basa en la existencia previa de la rosuvastatina para hacerlo. El solicitar pruebas y evidencias que demuestren las ventajas de la nueva **formulación** de rosuvastatina en comparación con las **formulaciones** conocidas en el arte es simplemente absurdo a la luz de lo que se esta solicitando. Nuevamente se insiste, lo que la presente invención busca proteger no son formulaciones nuevas de rosuvastatina, lo que busca la presente solicitud es proteger una nueva forma cristalina de rosuvastatina, forma cristalina que se diferencia de las demás por su patrón de difracción de rayos X, por su estabilidad térmica, por su higroscopía, por su solubilidad.

Por lo tanto le solicitamos al señor examinador lea nuevamente la solicitud bajo estudio, para que de esta forma se de cuenta que el proceso enseñado en la presente solicitud no se encuentra divulgado o sugerido en la anterioridad citada, para que note que los cristales enseñados en la presente solicitud no se derivan de manera obvia de lo enseñado en dicha anterioridad, y para que realice un estudio real de la solicitud, no uno basado en la existencia anterior del compuesto, a pesar de que no existe nada en el arte previo que enseña el técnico con habilidad ordinaria en la materia la forma para obtener los cristales de la presente solicitud.

Respetuosamente solicitamos por lo tanto, el retiro de las objeciones a la presente solicitud, sobre la base de los argumentos presentados y las reivindicaciones corregidas anexas los cuales no adicionan materia nueva, no afectan en ningún sentido el alcance de la invención y, en opinión del solicitante, cumplen con los requisitos de los Artículos 14, 18 y 30 de la Decisión 486.

De la Señora Jefe,

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Of. 402

Bogotá, 27 de febrero de 2007

CH/ch

Anexos

214
X 217

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un proceso para la fabricación de una sal cristalina de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil) -6- isopropil -2- [metil (metilsulfonil) amino] pirimidin-5-il] - (3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enóico, caracterizado porque comprende la adición de una amina o base apropiada a una solución de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil) -6- isopropil -2- [metil (metilsulfonil) amino] pirimidin-5-il] - (3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enóico en acetonitrilo o acetato de etilo.
2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la sal cristalina es una sal de amonio, metilamonio, etilamonio, dietanolamonio, tris(hidroximetil)metilamonio, bencilamonio, 4-metoxibencilamonio, litio o magnesio.
3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado además porque comprende:
 - a) convertir dicha sal cristalina de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil) -6- isopropil -2- [metil (metilsulfonil) amino] pirimidin-5-il] - (3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enóico en una sal de sodio; y
 - b) reaccionar dicha sal de sodio con una sal de calcio soluble en agua bajo condiciones acuosas para formar una sal amorfa de calcio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil) -6- isopropil -2- [metil (metilsulfonil) amino] pirimidin-5-il] - (3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enóico;

con NaOH
4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque dicha sal cristalina de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil) -6- isopropil -2- [metil (metilsulfonil) amino] pirimidin-5-il] - (3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enóico es convertida a dicha sal de sodio al reaccionar la sal cristalina con hidróxido de sodio. obtenida con la base?
5. El proceso de la reivindicación 2, caracterizado porque dicha sal cristalina es una sal de metilamonio de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil) -6- isopropil -2- [metil (metilsulfonil) amino] pirimidin-5-il] - (3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enóico.



US005260440A

United States Patent [19]
Hirai et al.[11] **Patent Number:** 5,260,440
[45] **Date of Patent:** Nov. 9, 1993219
216[54] **PYRIMIDINE DERIVATIVES**[75] **Inventors:** Kentaro Hirai, Kyoto; Teruyuki
Ishiba, Osaka; Haruo Kotke, Kyoto;
Masamichi Watanabe, Shiga, all of
Japan[73] **Assignee:** Shionogi Selyaku Kabushiki Kaisha,
Osaka, Japan[21] **Appl. No.:** 897,793[22] **Filed:** Jun. 12, 1992[30] **Foreign Application Priority Data**

Jul. 1, 1991 [JP] Japan 3-188015

[51] **Int. Cl.⁵** C07D 239/34; C07D 239/38;
C07D 239/42[52] **U.S. Cl.** 544/322; 544/316;
544/318[58] **Field of Search** 544/318, 332, 316;
514/274, 275[56] **References Cited****PUBLICATIONS**Moore et al., J. Am. Chem. Soc. vol. 107, pp. 3694-3701
(1985).*Primary Examiner*—John M. Ford
Attorney, Agent, or Firm—Wenderoth, Lind & Ponack[57] **ABSTRACT**

The compounds of the present invention inhibit the HMG-CoA reductase, and subsequently suppress the biosynthesis of cholesterol. And they are useful in the treatment of hypercholesterolemia, hyperlipoproteinemia, and atherosclerosis.

5 Claims, No Drawings

fonyl chloride, and the mixture is stirred for 2 hours. To the reaction mixture is added ice-water and extracted with ether. The organic layer is washed with water and the resulting oily residue is subjected to column chromatography of silica gel to give 2.75 g (Yield: 94.0%) of the compound (III-6).

NMR (CDCl₃) δ: 1.08 (t, J=7.3H); 1.29 (d, J=7.6H); 2.96 (s, 3H); 3.24 (hept, J=7.1H); 3.59 (s, 3H); 4.16 (q, J=7.2H); 7.14 (m, 2H); 7.63 (m, 2H).

REFERENCE EXAMPLE 6

Methyl

(3R)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-oxo-6-triphenylphosphoranylidene hexanate

(1) (3R)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)glutaric acid-1-(R)-(-)-mandelic acid ester¹ 65 g (164 mmol) is dissolved into 60 ml of methanol, a solution of sodium methoxide in methanol (28% methanol 310 ml, 1.6 mol) is added dropwise thereto under nitrogen atmosphere at 0° C. for 45 minutes at internal temperature under 7° C. The reaction mixture is stirred at 0° C. for 30 minutes and poured into a mixture of 150 ml of conc.HCl, 300 ml of water, and 500 ml of methylene chloride being stirred under ice-cooling and the organic layer is collected. The aqueous layer is extracted with 200 ml of methylene chloride, and each organic layer is washed with dil.HCl and brine in order. Each organic layer is collected and dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated to distill the solvent to give half ester compound.

¹: This compound can be prepared by the method described at page 10 in the specification of KOKAI 2-250852.

¹HNMR(CDCl₃) δ: 0.08 (s, 3H); 0.09 (s, 3H); 0.86 (s, 9H); 2.52-2.73 (m, 4H); 3.08 (s, 3H); 4.55 (quint, 1H, J=6 Hz).

IR (CHCl₃): 2880, 1734, 1712, 1438, 1305, 1096, 836 cm⁻¹.

[α]_D = -5.0±0.4° (C=1.04, 23.5° C., CHCl₃).

Rf 0.32 (CHCl₃/MeOH=9/1).

(2) To a solution of the thus obtained half ester compound in 10 ml of ether are added dropwise triethylamine and ethyl chlorocarboxylate in order under nitrogen atmosphere at -78° C. The resulting white suspension is stirred at 0° C. for 1 hour and cooled to -78° C. The resulting precipitate is filtered under nitrogen atmosphere and the filtrate is washed with 15 ml of ether. To a suspension of 1.29 g (3.6 mmol) of methyl bromide triphenylphosphonium in 5 ml of THF is added dropwise butyllithium (1.6M hexane, 2.25 ml, 3.6 mmol) under nitrogen atmosphere at -78° C. The reaction mixture is stirred at 0° C. for 1 hour and cooled to -78° C. and added dropwise to the solution of thus obtained active ester compound in ether. The reaction mixture is washed with 5 ml of THF and stirred at 0° C. for 1 hour, and 10 ml of 5% sodium hydrogencarbonate is added thereto. The reaction mixture is stirred for 5 minutes and extracted with ethyl acetate and the organic layer is separated and the remaining aqueous layer is extracted with ethyl acetate. Each organic layer is collected and washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The obtained residue is subjected to column chromatography of silica gel eluting with ether-ethyl acetate and crystallized from ether-hexane to give objective compound.

¹HNMR (CDCl₃) δ: 0.04 (s, 3H); 0.06 (s, 3H); 0.83 (s, 9H); 2.4-2.9 (m, 4H); 3.64 (s, 3H); 3.74 (d, 1H); 4.5-4.7 (m, 1H); 7.4-7.8 (m, 15H).

IR (CHCl₃): 2880, 1730, 1528, 1437, 1250, 1106, 835 cm⁻¹.

[α]_D = -6.2° (C=1.27, 22.0° C., CHCl₃).

mp.: 77.5°-78.5° C., Rf=0.48 (CHCl₃/MeOH=9/1).

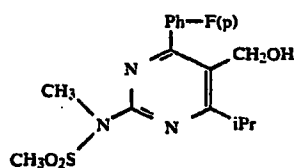
Anal Calcd. (%) for C₃₁H₃₉O₄PS: C, 69.63; H, 7.35; P, 5.79. Found: C, 69.35; H, 7.35; P, 6.09.

EXAMPLE 1

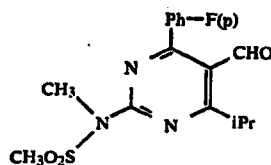
Sodium

(+)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-methylsulfonylamino)pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-dihydroxy-(E)-6-heptenate (I a-1)

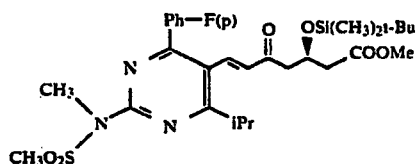
(1) To a solution of 322 mg of the compound (III-3) obtained in Reference Example 2 in 7 ml of anhydrous toluene is added dropwise 1.4 ml of DIBAL-H in 1.5M toluene at -74° C., and the reaction mixture is stirred for 1 hour and acetic acid is added thereto. The mixture is extracted with ether, and the organic layer is washed with sodium bicarbonate and water, dried and evaporated under reduced pressure to distill ether. The obtained residue is subjected to column chromatography of silica gel eluting with methylene chloride/ether (20/1) to give 277 mg (Yield: 96.1%) of [4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-methylsulfonylamino)pyrimidin-5-yl]methanol 4.



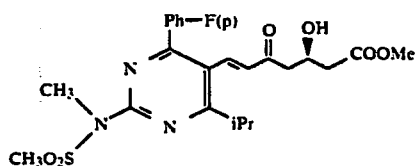
(2) A suspension of 277 mg of the thus obtained compound 4, 190 mg of 4-methylmorpholin-N-oxide, 6 mg of TPAP, 1.0 g of powder molecular sieve 4A, and 10 ml of methylene chloride is stirred for 2 hours. The insoluble matter is filtered off and the two-thirds of the filtrate is distilled away under reduced pressure. The resulting residue is subjected to column chromatography of silica gel eluting with methylene chloride to give 196 mg (Yield: 71.2%) of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-methylsulfonylamino)-5-pyrimidinecarbaldehyde as crystals.



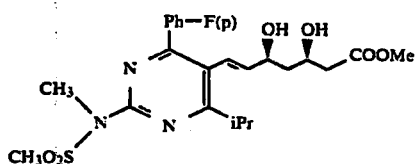
(3) A solution of 190 mg of the compound 5, 450 mg of methyl (3R)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-oxo-6-triphenylphosphoranylidene hexanate (Reference Example 6), and 5 ml of acetonitrile is refluxed under heating for 14 hours and evaporated under reduced pressure to distill acetonitrile. The resulting residue is subjected to column chromatography of silica gel eluting with methylene chloride to give 233 mg (Yield: 71.3%) of methyl 7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-methylsulfonylamino)pyrimidin-5-yl]-(3R)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-oxo-(E)-6-heptenate 6 as syrup.



(4) To a solution of 16 g of the compound 6 in 100 ml of acetonitrile is added dropwise a solution of 48% hydrogen fluoride in 400 ml of acetonitrile (1:19) under ice-cooling, and the mixture is warmed to room temperature and stirred for 1.5 hours. The reaction mixture is neutralized with sodium bicarbonate and extracted with ether. The organic layer is washed with sodium chloride, dried and evaporated under reduced pressure to distill ether to give 13 g (Yield: 100%) of methyl 7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-methylsulfonylamino)pyrimidin-5-yl]-(3R)-3-hydroxy-5-oxo-(E)-6-heptenate 7 as syrup.



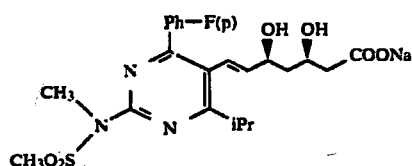
(5) To a solution of 13 g of the compound 7 in 350 ml of anhydrous THF and 90 ml of methanol is added a solution of 29.7 ml of 1M diethylmethoxyborane-THF at -78°C , and the mixture is stirred at the same temperature for 30 minutes. To the mixture is added 1.3 g of NaBH_4 , and the mixture is stirred for 3 hours. Acetic acid 16 ml is added thereto, and the mixture is adjusted to pH 8 with saturated sodium bicarbonate and extracted with ether. The organic layer is washed with water, dried and evaporated ether under reduced pressure. To the resulting residue is added methanol and the mixture is evaporated under reduced pressure for three times. The resulting residue is subjected to column chromatography of silica gel eluting with methylene chloride/ether (3/1) to give 11.4 g (Yield: 85.2%) of methyl 7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-methylsulfonylamino)pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-dihydroxy-(E)-6-heptenate as syrup.



NMR (CDCl_3) δ : 1.27 (d, $J=7.6\text{H}$); 1.53 (m, 2H); 2.47 (d, $J=6.2\text{H}$); 3.36 (hept, $J=2\text{H}$); 3.52 (s, 3H); 3.57 (s, 3H); 3.73 (s, 3H); 4.20 (m, 1H); 4.43 (m, 1H); 5.45 (dd, $J=5.16, 1\text{H}$); 6.64 (dd, $J=2.16, 1\text{H}$); 7.09 (m, 2H); 7.64 (m, 2H).

(6) To a solution of 11.4 g of the compound (I b-1) in 160 ml of ethanol is added 223 ml of 0.1N sodium hydroxide under ice-cooling. The reaction mixture is warmed to room temperature and stirred for 1 hour. The solvent is distilled away under reduced pressure, and ether is added to the resulting residue and the mixture is stirred to give 11.0 g (Yield: 95.0%) of the objective compound (I a-1) as powdery crystals.

ture is stirred to give 11.0 g (Yield: 95.0%) of the objective compound (I a-1) as powdery crystals.



$[\alpha]_D = +18.9 \pm 0.6^{\circ}$ ($C=1.012$, 25.0°C , H_2O).

NMR (CDCl_3) δ : 1.24 (d, $J=7.6\text{H}$); 1.48 (m, 1H); 1.65 (m, 1H); 2.27 (dd, $J=2.6, 2\text{H}$); 3.41 (hept, $J=7.1\text{H}$); 3.48 (s, 3H); 3.59 (s, 3H); 3.73 (m, 1H); 4.32 (m, 1H); 5.49 (dd, $J=7.16, 1\text{H}$); 6.62 (d, $J=16.1\text{H}$); 7.19 (m, 2H); 7.56 (m, 2H).

EXAMPLE 2

Sodium

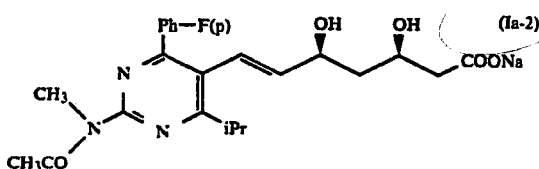
(+)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-(N-acetyl-N-methylamino)pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-dihydroxy-(E)-6-heptenate (I a-2)

(1) Ethyl 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-methylaminopyrimidine-5-carboxylate 3 838 mg obtained in Reference Example 4 is allowed to react in the same manner as in Example 1 (1) and (2) to give 157 mg of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-methylaminopyrimidine-5-carbaldehyde.

(2) A solution of 157 mg of thus obtained aldehyde compound in 4 ml of anhydrous DMF is reacted with 25 mg of 60% NaH under ice-cooling for 30 minutes, 0.05 ml of acetylchloride is added thereto and the mixture is stirred for 1 hour. The mixture is added with ice and extracted with ether. The organic layer is washed with water and dried and concentrated to distill the solvent to give 167 mg (Yield: 93.4%) of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-(N-acetyl-N-methylamino)-pyrimidine-5-carbaldehyde. Thus obtained aldehyde compound is reacted in the same manner as in Example 1 (3)-(5) to give methyl 7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-(N-acetyl-N-methylaminopyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-dihydroxy-(E)-6-heptenate (I b-2).

NMR (CDCl_3) δ : 1.27 (d, $J=7.6\text{H}$); 1.54 (m, 2H); 2.48 (d, $J=6.2\text{H}$); 2.52 (s, 3H); 3.39 (hept, $J=7.1\text{H}$); 3.60 (s, 3H); 3.58 (brs, 1H); 3.74 (s, 3H); 4.21 (m, 1H); 4.48 (m, 1H); 5.50 (dd, $J=5.16, 1\text{H}$); 6.66 (dd, $J=2.16$); 7.11 (m, 2H); 7.61 (m, 2H).

(3) The thus obtained compound (I b-2) is reacted in the same manner as Example 1 (6) to give the objective compound (I a-2).



NMR (CDCl_3) δ : 1.27 (d, $J=7.6\text{H}$); 1.57 (m, 2H); 2.17 (s, 3H); 2.27 (d, $J=6.2\text{H}$); 3.72 (s, 3H); 3.50 (hept, $J=7.1\text{H}$); 3.70 (m, 1H); 4.35 (q, $J=6.1\text{H}$); 5.59 (dd, $J=5.16, 1\text{H}$); 6.54 (d, $J=16.1\text{H}$); 7.24 (m, 2H); 7.59 (m, 2H).

EXAMPLE 3-6

As a starting material, each pyrimidine carboxylate (III) obtained in Reference Example 1-3 is reacted in the same manner as Example 1 or 2 to give the compound (I b) and (I a). Their physical constants are shown in Table 1-3.

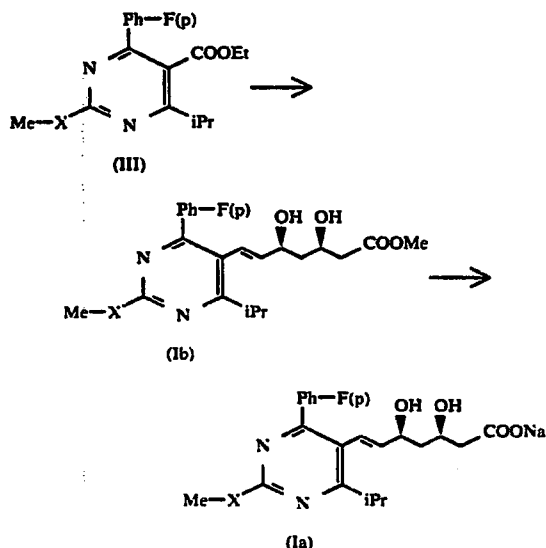


TABLE 1

Ex. No.	Starting material	Product NMR δ
3	(III-1)	Ib-3(X: S) Yield 96.0% (CDCl ₃) 1.26(d, J=7.6Hz); 1.52(m, 2H); 2.47(d, J=6.2H); 2.60(s, 3H); 3.33(hept, J=7.1H); 3.73(s, 3H); 4.18(m, 1H); 4.44(m, 1H); 5.44(dd, J=5.16, 1H); 6.60(dd, J=2.16, 1H); 7.07(m, 2H); 7.58(m, 2H) Ia-3(X: S) Yield 87.3% (D ₂ O) 1.20(d, J=7.6Hz); 1.47(m, 1H); 1.61(m, 1H); 2.26(m, 2H); 2.54(s, 3H); 3.36(hept, J=7.1H); 3.71(m, 1H); 4.29(m, 1H); 5.43(dd, J=6.16, 1H); 6.55(d, J=16.1H); 7.16(m, 2H); 7.47(m, 2H)
4	(III-2)	Ib-4(X: SO ₂): Yield 93.7% (CDCl ₃) 1.31(d, J=7.6Hz); 1.52(m, 2H); 2.48(d, J=6.2H); 3.40(s, 3H); 3.47(hept, J=7.1H); 3.74(s, 3H); 3.87(brs, 1H); 4.23(m, 1H); 4.49(m, 1H); 5.59(d, d, J=5.16H); 6.74(d, d, J=2.16, 1H); 7.12(m, 2H); 7.69(m, 2H) Ia-4(X: SO ₂): Yield 70.9% (D ₂ O) 1.27(d, d, J=7.2, 6Hz); 1.60(m, 2H); 2.25(J=6, d, 2H); 3.44(s, 3H); 3.51(hept, J=7.1H); 3.70(m, 1H); 4.33(q, J=6.1H); 5.65(d, d, J=5.16, 1H); 6.71(d, J=16.1H); 7.23(m, 2H); 7.60(7.60(m, 2H))

TABLE 2

Ex. No.	Starting material	Product NMR δ
5	(III-5)	Ib-5(X: O): (CDCl ₃) 1.27(d, 6H, J=6.6Hz); 1.35-1.68(m, 2H); 2.47(m, 2H); 3.34(m, 1H); 3.78(s, 3H); 4.03(s, 3H); 4.19(m, 1H); 4.43(m, 1H); 5.43(dd, 1H, J=5.6, 16Hz); 6.59(dd, 1H, J=1.4, 16Hz); 7.03-7.64(m, 4H) Ia-5(X: O) Yield 57.7% (CDCl ₃ , CD ₃ OD) 1.27(d, 6H, J=6.6Hz); 1.35-1.68(m, 2H); 2.17-2.43(m, 2H); 3.36(m, 2H); 4.05(s, 3H); 4.37

TABLE 2-continued

Ex. No.	Starting material	Product NMR δ
6	(III-4)	(m, 2H); 5.48(dd, 1H, J=5.6, 16Hz); 6.54(dd, 1H, J=1.4, 16Hz); 7.06-7.65(m, 4H) Ib-6(X: N-SO ₂ NMe ₂): (CDCl ₃) 1.26(d, 6H, J=6.6Hz); 1.38-1.62(m, 2H); 2.47(d, 2H, J=5.8); 2.84(s, 6H); 3.35(m, 1H); 3.64(s, 3H); 3.74(s, 3H); 4.20(m, 1H); 4.44(m, 1H); 5.42(dd, 1H, J=5.4, 16Hz); 6.60(dd, 1H, J=1.2, 16Hz); 7.03-7.64(m, 4H) Ia-6: Yield: 91.2% (CDCl ₃ , CD ₃ OD) 1.26(d, 6H, J=6.6Hz); 1.36-1.69(m, 2H); 2.15-2.50(m, 2H); 2.85(s, 6H); 3.41(m, 2H); 3.64(s, 3H); 4.04(m, 1H); 4.37(m, 1H); 5.48(dd, 1H, J=5.6, 16Hz); 6.54(dd, 1H, J=1.4, 16Hz); 7.05-7.66(m, 4H)

TABLE 3

Ex. No.	Starting material	Product NMR δ
7	(III-6)	Ib-7(X: N-NHSO ₂ Me): Yield: 87.8% (CDCl ₃) 1.24(d, J=7.6Hz); 1.51(m, 2H); 2.47(d, J=6.2H); 2.95(s, 3H); 3.35(hept, J=7.1H); 3.46(d, J=2.1H); 3.55(s, 3H); 3.66(d, J=2.1H); 3.74(s, 3H); 4.18(m, 1H); 4.44(m, 1H); 5.41(d, J=5.16, 1H); 6.58(dd, J=2.16, 1H); 7.09(m, 2H); 7.58(m, 2H); 7.70(s, 1H) Ia-7(X: N-NHSO ₂ Me): Yield: 74.7% (D ₂ O) 1.23(d, J=7.6Hz); 1.51(m, 2H); 2.26(d, J=6.2H); 3.10(s, 3H); 3.37(hept, J=7.1H); 3.44(s, 3H); 3.70(m, 1H); 4.29(q, J=6.1H); 5.39(dd, J=5.16, 1H); 6.58(d, J=16.1H); 7.19(m, 2H); 7.52(m, 2H)

EXAMPLE 7

Calcium salt of the compound (I a-1) (sodium salt) 1.50 g (3.00 mmol) is dissolved in 15 ml of water and stirred at room temperature under nitrogen atmosphere, successively 3.00 ml (3.00 mmol) of 1 mol/L calcium chloride 3.00 ml (3.00 mmol) is added dropwise thereto over 3 minutes. The reaction mixture is stirred at the same temperature for 2 hours, and the resulting precipitate is collected, washed with water and dried to give 1.32 g of calcium salt as powdery. This compound started to melt at a temperature of 155° C., but the definitive melting point is ambiguous.

[α]_D = +6.3° ± 0.2° (C=2.011, 25.0° C., MeOH).
Anal Calcd. (%) for C₂₂H₂₇N₃O₆SF₂ · 0.5Ca · 0.5H₂O: C, 51.85; H, 5.53; N, 8.25; F, 3.73; Ca, 3.93. Found: C, 51.65; H, 5.51; N, 8.47; F, 3.74; Ca, 4.07.

Biological Activity

Experiment

The HMG-CoA reductase inhibitory effect

(1) Preparation of rat liver microsome
Sprague-Dawley rats, which were in free access to ordinary dietes containing 2% cholestyramine and water for 2 weeks, were used for the preparation of rat liver microsome. The thus obtained microsome was the purified according to the manner by Juroda et al., Biochem. Biophys. Act, 486, 70 (1977). The microsomal fraction obtained by centrifugation at 105,000×g was washed once with a buffered solution containing 15 mM nicotinamide and 2 mM magnesium chloride (in a 100 mM potassium phosphate buffer, pH 7.4). It was homogenized with a buffer containing nicotinamide and magnesium chloride at the same weight as the liver

employed. The thus obtained homogenate was cooled down and kept at -80°C .

(2) Measurement of the HMG-CoA reductase inhibitory activities

The rat liver microsome sample (100 μl), which was preserved at -80°C , was fused at 0°C and diluted with 0.7 ml of a cold potassium phosphate buffer (100 mM, pH7.4). This was mixed with 0.8 ml of 50 mM EDTA (buffered with the aforementioned potassium phosphate buffer) and 0.4 ml of 100 mM dithiothreitol solution (buffered with the aforementioned potassium phosphate buffer), and the mixture was kept at 0°C . The microsome solution (1.675 ml) was mixed with 670 μl of 25 mM NADPH (buffered with the aforementioned potassium phosphate buffer), and the solution was added to the solution of 0.5 mM $[3-^{14}\text{C}]\text{HMG-CoA}$ (3mCi/mmol). A solution (5 μl) of sodium salt of the test compound dissolved in potassium phosphate buffer is added to 45 μl of the mixture. The resulting mixture was incubated at 37°C for 30 minutes and cooled. After termination of the reaction by addition of 10 μl of 2N-HCl, the mixture was incubated again at 37°C for 15 minutes and then 30 μl of this mixture was applied to thin-layer chromatography of silica gel of 0.5 mm in thickness (Merck AG, Art 5744). The chromatograms were developed in toluene/acetone (1/1) and the spot, whose R_f value was between 0.45 to 0.60, were scraped. The obtained products were put into a vial containing 10 ml of scintillator to measure specific radio-activity with scintillation counter. The activities of the present compounds are shown in Table 4 as comparative ones based on the assumption that the activity of Mevinolin (sodium salt) as reference drug is 100.

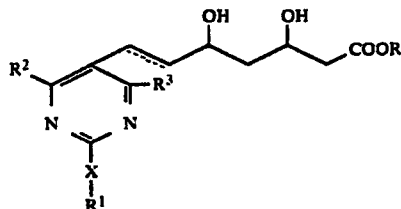
TABLE 4

Test Compound	HMG-CoA reductase inhibitory activities
Ia-1	442
Ia-3	385
Ia-5	279
Ia-7	260
Mevinolin Na	100

From the test data, the compounds of the present invention exhibit HMG-CoA reductase inhibition activities superior to Mevinolin.

What is claimed is:

1. A compound represented by the formula (I):



wherein R^1 is (1) lower alkyl which may have 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halogen, amino, and cyano; (2) C_6 to C_{12} aromatic group which may have 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, halogen, amino, and cyano; or (3) C_1 to C_6 lower alkyl substituted by C_6 to C_{12} aromatic group which may have 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, halogen, amino, and cyano; R^2 and R^3 each is independently (1) hydrogen, (2) lower alkyl which may have 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halogen, amino, and cyano; or (3) C_6 to C_{12} aromatic group which may have 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, halogen, amino, and cyano; R^4 is (1) hydrogen, (2) lower alkyl, or a cation capable of forming a non-toxic pharmaceutically acceptable salt; X is sulfur, oxygen, or sulfonyl, or imino which may be substituted by formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, amino substituted by sulfonyl or alkylsulfonyl, and sulfonyl substituted by alkyl, amino or alkylamino; the dotted line represents the presence or absence of a double bond, or the corresponding ring-closed lactone.

2. The compound claimed in claim 1, wherein X is imino which may be substituted by formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, amino substituted by sulfonyl or alkylsulfonyl, or sulfonyl substituted by alkyl, amino or alkylamino.

3. The compound claimed in claim 2, wherein X is imino which may be substituted by formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, alkylsulfonylamino, or alkylsulfonyl.

4. The compound claimed in claim 1 having the (3R, 5S)-dihydroxy configuration.

5. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of the compound claimed in claim 1 as an active ingredient, in combination with a pharmaceutical excipient.

* * * * *

221

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020/
Bogotá, D.C., 28/07/2009

Doctor
Juan Pablo Cadena Sarmiento
Apoderado

Oficio N° 9540

ASUNTO	Radicación	01 11529
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	007

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☒		
Vía PCT (fase nacional)	☐	Cap. ☐	Cap. II ☐

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

- 1.1 Descripción: Folios: 131 a 233
- 1.2 Reivindicaciones: Folios: 234 a 273
Folios: 217 y 218 Memorial de 01/03/2007
- 1.3 Prioridad: GB0003305.0 de 15/02/2000
- 1.4 Oposición: Folios: 106 a 131 Memorial de 29/08/2003
- 1.5 Respuesta del solicitante: Folios: 184 a 210 Memorial de 25/01/2007
Folios: 211 a 218 Memorial de 01/03/2007

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

Derivados de Pirimidina

Reivindicaciones

Reivindicación 1: Se reivindica un proceso para la fabricación de una sal cristalina de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5dihidroxihept-6-enoico caracterizado porque comprende la adición de una amina o base apropiada a una solución de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5dihidroxihept-6-enoico en acetonitrilo o acetato de etilo.

Reivindicación 2: Se reivindica el proceso caracterizado porque la sal cristalina es una sal de amonio, metilamonio, etilamonio, dietanolamonio, tris(hidroximetil)metilamonio, bencilamonio, 4-metoxibencilamonio, litio o magnesio.

Reivindicaciones 3 y 6: Se reivindica el proceso de la cláusula 1 caracterizado porque comprende además:

a) convertir dicha sal cristalina de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5dihidroxihept-6-enoico en una sal de sodio, y

b) reaccionar dicha sal de sodio con una sal de calcio soluble en agua (cloruro de calcio) bajo condiciones acuosas para formar una sal amorfa del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5dihidroxihept-6-enoico.

Reivindicación 4: Se reivindica el proceso caracterizado porque la sal cristalina de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5dihidroxihept-6-enoico es convertida a dicha sal de sodio al reaccionar la sal cristalina con hidróxido de sodio.

Reivindicación 5: Se reivindica el proceso caracterizado porque la sal cristalina es una sal de metil amonio de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5dihidroxihept-6-enoico.

Sustento Descriptivo

La solicitud hace referencia a derivados de pirimidina y particularmente a sales cristalinas de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico que son útiles como inhibidores de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG CoA reductasa) y como intermediarios en la fabricación de la sal de calcio no cristalina del mismo compuesto.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K³¹/7068** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. Fundamentos de la oposición:

La oposición presentada por el Doctor José Luis Reyes Villamizar en representación de la sociedad LAFRANCOL S.A. se fundamenta en el reporte de búsqueda internacional realizado por la Oficina Europea de patentes para la solicitud internacional WO01/60804, equivalente a la solicitud colombiana objeto de estudio, la que reivindica prioridad GB0003305.0 de 15/02/2000.

Al respecto esta Superintendencia se permite señalar que sólo estudiará el documento EP0521471 con fecha de publicación anterior a la correspondiente de

prioridad, teniendo en cuenta que las demás anterioridades WO0042024, FR2795324 y WO0104100 presentan fecha de publicación posterior al 15 de febrero de 2000 por lo que no afectan los requisitos de patentabilidad de la presente invención, de acuerdo con el alcance de los artículos 9 y 16 de la Decisión 486.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D. 486)

Las cláusulas 2 y 5 reivindican el proceso de fabricación de una sal cristalina de rosuvastatina en términos del producto a obtener, sin embargo, esta situación sólo es permisible en aquellos casos en los que el producto no puede definirse por su estructura química y molecular, así como por las propiedades intrínsecas derivadas del hábito cristalino y la estructura de la celda unitaria, como en el caso de los polimorfos.

Al respecto se ha señalado que esta clase de reivindicaciones son admisibles si los productos cumplen con los requisitos de patentabilidad, es decir, para el caso del polimorfo de rosuvastatina si presenta altura inventiva. Sin embargo, en la oportunidad jurídica anterior se indicó que la estructura polimórfica constituía una derivación evidente de las enseñanzas reveladas por el estado de la técnica, por lo que existen dos motivos razonados que no permiten la admisión de las cláusulas de procedimiento 2 y 5 definidas en términos de la denominación química del producto a obtener.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 29/06/1999, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP0521471 ≈ US5260440	"Pyrimidine derivatives as HMG-CoA reductase inhibitors"	07/01/1993
D2	XP000882043	"Synthesis and biological activity of methanesulfonamide pyrimidine and N-methanesulfonyl pyrrole-substituted 3,5-dihydroxy-6-heptanoates, a novel series of HMGCοA reductase inhibitors"	1997

Anterioridad D1 en los folios 121 a 129 y su equivalente en los folios 219 a 223, anterioridad D2 en los folios 186 a 193.

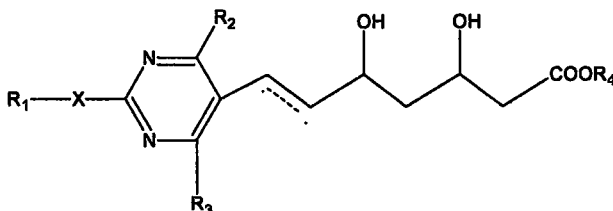
5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

5.1 Novedad (artículo 16 D. 486)

La novedad del objeto reivindicado se evaluó por comparación entre la materia solicitada y aquella reportada en el estado de la técnica de acuerdo con la disposición

normativa del Artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Cláusula 1. Reivindica un proceso para la fabricación de una sal cristalina del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5dihidroxihept-6-enoico (Rosuvastatina):



R_2 es N(Me)SO₂Me

R_1-X es 4-fluorofenil

R_3 es isopropil

Que comprende:

La adición de una amina o base apropiada a una solución de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico en acetonitrilo o acetato de etilo.

Cláusula 3. El proceso de la cláusula 1 que además comprende las etapas de:

a) convertir dicha sal cristalina de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5dihidroxihept-6-enoico en una sal de sodio (con NaOH como lo señala la cláusula 4), y

b) reaccionar dicha sal de sodio con una sal de calcio soluble en agua (cloruro de calcio según la cláusula 6) bajo condiciones acuosas para formar una sal amorfa del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5dihidroxihept-6-enoico.

Cláusula 4. La sal cristalina de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5dihidroxihept-6-enoico es convertida la sal de sodio al reaccionar la sal cristalina con hidróxido de sodio.

- El estado del arte relacionado con la invención presenta los siguientes documentos:

Anterioridad D1:

La publicación **D1** hace referencia a sales de sodio de rosuvastatina mediante la adición de hidróxido de sodio en etanol a un jarabe que contiene metil-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxi-(E)-heptanoato, con el fin de obtener un polvo cristalino que corresponde a la sal de sodio de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxi-hept-6-enoico (I a-1) (ver folios 123 y 124).

El jarabe que contiene el compuesto metil-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxi-(E)-heptanoato se obtiene mediante desprotección del compuesto de fórmula 6, el cual se hace reaccionar con acetonitrilo y fluoruro de hidrógeno, luego se neutraliza con bicarbonato.

Para obtener las sales de calcio se disuelve la sal de sodio (I a-1) en 15ml de agua y se mantiene a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, posteriormente se adiciona 3ml de la sal calcio (cloruro de calcio). La mezcla de reacción se mantiene a la misma temperatura por 2 horas y se recolecta el precipitado para ser lavado con agua y secado con el fin de obtener la sal de calcio en la forma de un polvo.

De esta manera, al evaluar los elementos característicos del proceso reivindicado para la obtención de sales cristalinas de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5dihidroxihept-6-enoico con amonio, metilamonio, etilamonio, entre otras y los pasos siguientes para la obtención de sales sódicas cristalinas y de sales de calcio amorfas de rosuvastatina es posible concluir que el estado del arte anticipa todos los elementos reivindicados por lo que en virtud de las enseñanzas del documento D1 se concluye que la materia objeto de estudio carece de Novedad y por consiguiente, incumple el requisito que contempla el artículo 16 de la Decisión 486.

5.2 Nivel Inventivo (artículo 18 D. 486)

El nivel inventivo se evaluó mediante análisis de los elementos característicos de cada una de las etapas del proceso a la luz de las enseñanzas del estado del arte:

Anterioridad D2:

La publicación D2 presenta en el folio 188 el esquema 1 de reacción en el que se presenta una de las etapas para la obtención de las sales cálcicas de rosuvastatina en la forma de un polvo blanco, mediante la adición de cloruro de calcio a las sales sódicas de rosuvastatina. Y en la etapa inmediatamente anterior se utiliza hidróxido de sodio para transformar el compuesto 14 (hidroxiheptanoato) en la sal sódica de rosuvastatina.

Evaluación de Diferencias técnicas:

De esta manera, al evaluar los elementos característicos del proceso reivindicado se concluye que la única diferencia con respecto a las enseñanzas del documento D2 estriba precisamente en que no se indican las características del estado sólido de las moléculas, es decir, si se agrupan bajo una configuración ordenada o si lo hacen de manera amorfa.

Por lo demás se concluye que existen similitudes con las etapas características del proceso que se reivindican en la cláusula 4.

La diferencia técnica encontrada aparece corregida cuando se combinan las enseñanzas del documento D2 con las reveladas por el documento D1 por cuanto allí se divulgan las características de estado sólido de las sales de sodio y calcio de rosuvastatina.

Ahora bien, debido a que la obtención de sales cristalinas de amonio de la rosuvastatina a partir de una solución en acetonitrilo del ácido E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5dihidroxihept-6-enoico es ampliamente conocida en el estado de la técnica, es evidente que durante el diseño del proceso no se ha desplegado actividad inventiva tal que amerite la protección por patente de invención para cada uno de los productos obtenidos, es decir: los cristales de la sal de metilamonio de rosuvastatina –producto final –, la sal sódica cristalina de rosuvastatina y la sal cálcica amorfa de rosuvastatina – productos intermedios –, como tampoco es admisible la definición del proceso en términos del producto a obtener, toda vez que un ordenamiento cristalino puede definirse inequívocamente a partir de los elementos característicos de la molécula que le da origen y mediante el conjunto de técnicas de espectroscopia molecular como: RMN, IR, DRX en monocristal y polvo, lo anterior, con el fin de conocer de manera inequívoca la estructura de la unidad de celda y su hábito cristalino.

Lo anterior, debido a que el compuesto ya existía en el estado de la técnica así como sus sales cálcica y sódica y sus características han sido anticipadas por el documento EP0521471 ≈ US5260440 el trabajo de investigación que reivindica el solicitante se basa en la determinación de la capacidad intrínseca de las moléculas de materializar estructuras tridimensionales ordenadas mediante el manejo de las condiciones fisicoquímicas de reacción, hecho este en el que el investigador no intervino en calidad de creador y responsable del diseño arquitectónico del cristal, porque se trató de la aptitud propia de la naturaleza de estado sólido de rosuvastatina en la forma de sal para cristalizar con un determinado hábito.

Del efecto y el problema técnico objetivo:

Debido a los problemas persistentes inherentes al uso de polvos amorfos se recurre a la identificación de sales alternativas del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5dihidroxihept-6-enoico que sean cristalinas, ya que estas se purifican más fácilmente y presentan propiedades deseables en términos de su perfil de solubilidad, higroscopicidad y estabilidad térmica.

Al respecto es preciso señalar que no existe evidencia técnica que sustente las ventajas atribuidas y el efecto técnico conseguido con la fabricación de sales cristalinas de amonio de la rosuvastatina ya que el capítulo descriptivo sólo menciona las propiedades deseadas sin hacer mención a un problema técnico específico derivado del uso de sales amorfas de rosuvastatina de tipo sódico o cálcico. Además los ejemplos relacionados solo indican la forma en que se obtienen las sales sin que existan ensayos o referencias que manifiesten tales ventajas.

De otro lado, del estudio de la anterioridad D1 puede deducirse que desde 1993 ya se conocía sobre la existencia de la molécula rosuvastatina y sus sales, cimentando de esta manera sus propiedades biológicas, utilización y ventajas farmacotécnicas y terapéuticas con respecto a otros inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa.

Por las razones expuestas esta Superintendencia considera que la materia objeto de análisis carece de altura inventiva y por lo tanto incumple las disposiciones normativas del artículo 18 de la Decisión 486.

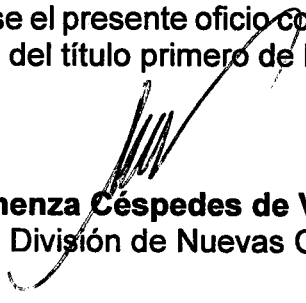
6. Conclusión

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

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP0521471 ≈ US5260440	1 a 6	Novedad y Nivel Inventivo
D3	XP000882043	1 a 6	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 la 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 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 20 AGO 2003

CONCEPTO TÉCNICO No. 2573	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202044
---------------------------	-------------------------------------