

231
234

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 01-011529- -00018-0000

Fecha: 2009-12-29 18:04:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 5

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 SHIONOGI & CO. LTD

Respuesta al oficio No. 9540 del 20 de agosto de 2009

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., asumo el poder conferido en mi como apoderado de la sociedad ASTRAZENECA AB y SHIONOGI & CO. LTD, según lo acredita el documento de poder presentado ante esa División y 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. 2573 notificado por fijación en lista de fecha 20 de agosto de 2009 cuyo término fue prorrogado el 12 de noviembre de 2009.

En primer lugar, adjuntamos un nuevo capítulo reivindicatorio de 1-5 reivindicaciones que subsana las objeciones realizadas por el Señor Examinador. Este capítulo no amplía la materia inicialmente divulgada y encuentra entero sustento en la descripción.

Asimismo, respetuosamente discrepamos de la opinión del Señor Examinador en cuanto a la carencia de novedad y nivel inventivo de la presente solicitud a partir de los documentos D1 (EP0521471) y D2 (XP000882043) para lo cual presentamos los argumentos a continuación.

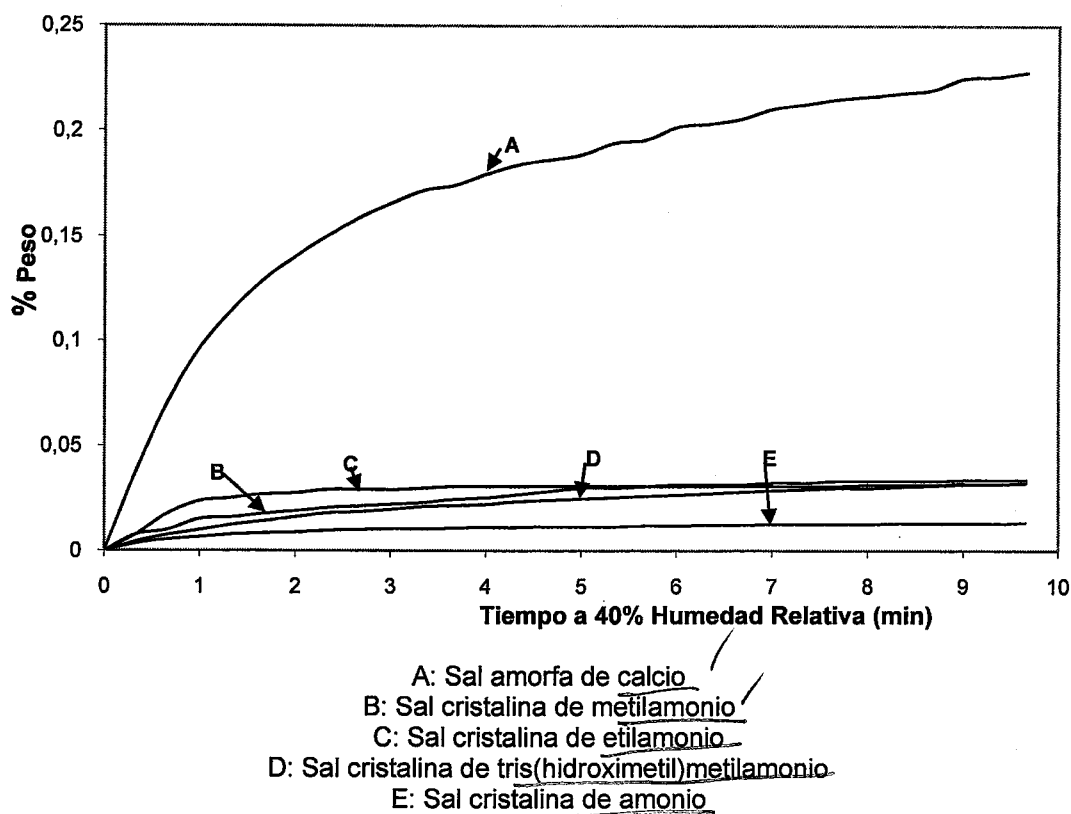
En cuanto a la novedad, consideramos que la aproximación realizada por el Señor Examinador en su análisis es errónea, ya que al reivindicarse un proceso, la novedad solo puede verse afectada en caso que todas las etapas y mecanismos de reacción ocurran de la misma manera y en la misma secuencia en el arte previo. En particular, D1 simplemente no revela un proceso en donde mediante la acción de acetonitrilo o etil acetato se obtenga alguna de las sales cristalinas de la presente invención. Incluso cuando D1 menciona el acetonitrilo en el ejemplo 1, este actúa como un solvente en una reacción de desprotección donde un grupo silil éter es separado de la molécula por la acción de ácido fluorhídrico para generar un compuesto intermedio, el cual reacciona nuevamente para producir rosuvastatina. Este mecanismo de reacción y las etapas involucradas son completamente diferentes al proceso reivindicado en la presente solicitud, por lo que ésta última es nueva frente a D1. Entonces, solicitamos al Señor Examinador que retire su objeción a este respecto, y respetuosamente enfatizamos en que la combinación de los conceptos de novedad y nivel inventivo no es adecuada en el estudio de patentabilidad.

Ahora en cuanto al nivel inventivo, consideramos que en ninguna de las anterioridades citadas por el Señor Examinador se menciona o sugiere un proceso para producir sales de amonio de rosuvastatina, y mucho menos que a partir de este proceso se obtengan sales sean cristalinas y estables. El Señor Examinador afirma que el ordenamiento de estas sales en arreglos cristalinos es intrínseco de la materia y que los inventores no son creadores ni responsables de la arquitectura ni el ordenamiento de las mismas, en lo cual estamos totalmente de acuerdo. Sin embargo, los inventores si son responsables de diseñar procesos mediante los cuales las moléculas adquieren este ordenamiento a partir de la investigación. En particular, los inventores de la presente solicitud encontraron que las sales de amonio de rosuvastatina son cristalinas y se pueden producir a partir de la combinación de un ácido con una base en presencia de acetonitrilo o acetato de etilo tal como se encuentra reivindicado. Además, encontraron que estas sales tienen propiedades deseables en todos los compuestos para formulación

farmacéutica como la baja absorción de agua del ambiente lo cual le confiere ciertas ventajas sobre el arte previo.

De acuerdo con lo anterior, consideramos que al hacer una combinación entre los dos documentos citados por el Señor Examinador, un técnico versado en la materia no podría en ningún momento deducir el proceso de la presente invención de manera obvia sin involucrar su habilidad inventiva.

Ahora con el fin de ilustrar las ventajas aportadas al estado de la técnica por la presente invención, se muestra a continuación una gráfica que resume los resultados de un experimento en el cual se determina el incremento en peso por absorción de agua en las sales de la presente invención y las sales de calcio amorfas del arte previo.



De acuerdo con esta gráfica, se puede observar claramente que el peso por absorción de agua incrementa de manera significativa en la sal amorfa de calcio en comparación con las sales que hacen parte de la presente solicitud. Las sales B, C, D y E mantuvieron en general bastante estable su peso

aumentando en un rango entre aproximadamente 1 y 3% mientras que la sal amorfa llega a aumentar aproximadamente 22% en el mismo periodo de tiempo.

De esta manera, consideramos que los inventores lograron mediante su proceso de investigación diseñar un proceso que alcanza un efecto técnico inesperado. Mas aún, incluso cuando las estructuras cristalinas ni sus propiedades son definidas por los inventores, el diseño de un proceso mediante el cual se obtengan estas estructuras con propiedades superiores si corresponde a un efecto técnico sorprendente y a un avance sustancial en el estado de la técnica por lo que consideramos que la presente solicitud es inventiva.

Con estos datos queda entonces demostrada la evidencia técnica que sustenta las ventajas atribuidas a la producción de sales cristalinas de amonio de rosuvastatina, por lo que consideramos que se subsana la objeción realizada por el Señor Examinador a este respecto.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la decisión 486.

De la señora Jefe,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

C.C. No. 80.410.337 de Usaquén

T.P. No. 57492 del C.S.J.

Calle 70A No. 4-41

Bogotá, 29 de diciembre de 2009

MXB/NFA

Anexo

REIVINDICACIONES

1
238
235

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:
 - a) Proveer 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.
 - b) Adicionar a esta solución una amina o base apropiada.
 - c) Realizar la adición del paso anterior con la condición que ésta se hace en un medio de acetonitrilo o acetato de etilo. *Condición de Proceso + Etapa*
 - d) Obtener una sal de amonio, metilamonio, etilamonio, dietanolamonio, tris(hidroximetil)metilamonio, bencilamonio, 4-metoxibencilamonio, litio o magnesio.
2. 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 *cualquiera de (1)*
 - 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. *CaCl₂*
3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, 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.
4. El proceso de la reivindicación 1, 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.
5. El proceso de la reivindicación 2, caracterizado porque dicha sal de calcio soluble en agua es cloruro de calcio.

D1.
239 236

EP 0 521 471 A1

Table 3

Ex. No.	Starting Material	Product NMR δ
7	(III-6)	$^1\text{H-NMR}$ (X:N-NHSO ₂ Me) : Yield:87.8% (CDCl ₃) 1.24 (d, J=7,6H); 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 (dd, J=5,16, 1H); 6.58 (dd, J=2,16, 1H); 7.09 (m, 2H); 7.58 (m, 2H); 7.70 (s, 1H) $^1\text{H-NMR}$ (X:N-NHSO ₂ Me) : Yield:74.7%(D ₂ O) 1.23 (d, J=7,6H); 1.51 (m, 2H); 2.26 (d, J=6,2 H); 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})

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 a 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 powder. This compound started to melt at a temperature of 155 °C, but the definitive melting point is ambiguous. $[\alpha]_D^{25} = +6.3 \pm 0.2^\circ$ (C=2.011, 25.0 °C, MeOH)

Anal Calcd. (%) for C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O ₄ SF ⁰ 0.5Ca ⁰ 0.5H ₂ O					
: 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 microsomes

Sprague-Dawley rats, which were in free access to ordinary diets containing 2% cholestyramine and water for 2 weeks, were used for the preparation of rat liver microsomes. The thus obtained microsomes were then purified according to the manner described by Kuroda et al., Biochem. Biophys. Act, 486, 70 (1977). The microsomal fraction obtained by centrifugation at 105000 × 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 0.5mM [3-¹⁴C]HMG-CoA (3mCi/mmol). A solution (5 μl) of sodium salt of the test compound dissolved in potassium

Are Crystal Structures Predictable?

ANGELO GAVEZZOTTI*

Dipartimento di Chimica Fisica ed Elettrochimica, Università di Milano, Milano, Italy

Received May 16, 1994

"No": by just writing down this concise statement, in what would be the first one-word paper in the chemical literature, one could safely summarize the present state of affairs, earn an honorarium from the American Chemical Society, and do a reasonably good service to his or her own reputation. In the mainstream of academic tradition, one could then concede a "maybe", or even a conditional "yes", thus making a good point for discussion; and then, in the mainstream of publication policy tradition, proceed eventually to have his or her papers rejected by referees taking the opposite stand.

Fortunately, there is a rhetorical way out of this predicament, known to medieval philosophers as *amplificatio*: in plain words it means, when you cannot provide an answer, just rephrase and expand the statement of the question. To this very old trick we will resort in this paper. In fact, the title question is a bit too straightforward and simple-minded; such broad terms as "crystal structure" and "prediction" need be defined in more detail. There are several levels of desirable *a priori* information on a solid; they will be described by posing a number of typical, more restricted questions, in order of increasing complexity. Organic substances only will be considered.

It is assumed that it need not be explained to the reader why control or prediction of the structure of a solid, at a molecular level, is desirable; there are several self-evident justifications, on both theoretical and practical grounds, for striving to understand the basic factors that dictate the arrangement of molecules in space when they recognize each other at a short distance and eventually coagulate in a rigid configuration. While the present knowledge of intramolecular valence can be considered satisfactory, that of intermolecular "valence" is rudimentary; and the perspective of being able to design molecular solids with predetermined physical properties, which depend on structure, is appealing (an understatement) to applied chemists in the fields of pigments,¹ pharmaceuticals,² magnets,³ conductors,⁴ and photosensitive⁵ or optoelectronic⁶ materials. So one has here a big theoretical challenge going hand in hand with big business.

In the early days of X-ray crystallography, guessing at the crystal structure by minimizing intermolecular repulsions was considered a viable method of solving the phase problem, when cell dimensions and diffraction intensities were available. From such a perspective, knowledge of the cell volume implied that intermolecular attractions had been satisfied, and that only

mutual avoidance between rigid objects had to be accomplished, either by rough (but surprisingly efficient) mechanical devices^{7a} or by computer sieving.^{7b} These procedures were suddenly made obsolete, and dismissed, by the advent of direct methods. Crystal structure prediction resurfaced only in very recent times, and with a much more ambitious connotation; the new problem is to consider an organic compound for which a structural formula has been written on paper, but whose synthesis (presumably expensive in terms of materials or human resources) has not yet been accomplished. In keeping with the rhetorical profile of this paper, typical questions on its future as a solid will now be posed.

1. *Will this compound crystallize at all?* Thermodynamics holds that any substance must crystallize, provided it is pure and the temperature is low (or pressure is high) enough. But organic chemistry thrives in mild temperature-pressure regimes, prone to the much more elusive dictates of kinetics. Dissolution always works in the proper solvent while crystal growth from solution is problematic; melting nearly always occurs at higher temperatures than freezing; a crystal is more readily destroyed than built. The organic solid state ranges from waxes or glasses to disordered, strained, or twinned crystals, to powders, and eventually, to well-shaped single crystals. Chemists often come to grips with tough problems in the control of solidification, crystal growth, and crystal morphology, mainly due to the perverse kinetic control of nucleation; and this is a well-developed research field of its own.⁸

For example, sexithienyl, a compound of great importance in nonlinear optics, has a high melting point, yet no single crystals of this substance could be grown, in spite of considerable effort. A reasonable and stable crystal structure has been predicted⁹ by calculations based on empirical potentials. Recently, a Rietveld analysis of powder specimens (the best that

* New address: Dipartimento di Chimica Strutturale e Stereochimica Inorganica, Università di Milano, Milano, Italy.

(1) Klebe, G.; Graser, F.; Hädicke, E.; Berndt, J. *Acta Crystallogr.* 1989, **B45**, 69-77.

(2) Halebian, J.; McCrone, W. J. *Pharm. Sci.* 1969, **58**, 911-929.

(3) Miller, J. S.; Epstein, A. J.; Reiff, W. M. *Acc. Chem. Res.* 1988, **21**, 114-120.

(4) Hunig, S.; Erk, P. *Adv. Mater.* 1991, **3**, 225-236.

(5) For the structural problems connected with epitaxy and photoconductivity of small molecules on polymers, see: Scarfinge, R. P.; Perez, S. J. *Phys. Chem.* 1987, **91**, 2394-2403 and references therein.

(6) Chemla, D. S.; Zyss, J. *Nonlinear Optical Properties of Organic Molecules and Crystals*; Academic Press: Orlando, 1987.

(7) (a) Kitaigorodski, A. I. *Organic Chemical Crystallography*; Consultants Bureau: New York, 1961 (the structure-seeking apparatus). For a review of Kitaigorodski's work, see also: Struchkov, Y. T.; Fedin, E. I. *Acta Chem. Hung.* 1993, **130**, 159-172. (b) Rabinovich, D.; Schmidt, G. M. J. *Nature (London)* 1986, **321**, 1391-1393.

(8) Hulliger, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1994, **33**, 143-162.

(9) Gavezzotti, A.; Filippini, G. *Synth. Met.* 1991, **40**, 257-266.

Angelo Gavezzotti (born in 1944) studied chemistry at the University of Milano and graduated in 1968 with a thesis in X-ray crystallography. He has worked in the fields of theoretical and structural chemistry with supervision and friendly advice from M. Simonetta. He spent research terms in Orsay, France (1973), and in Ann Arbor, MI (1977-1978), with L. S. Bartell. He is presently professor of physical chemistry at the University of Milano, and his research interests focus on the structural chemistry of organic crystals. He served a three-year term as Coeditor of *Acta Crystallographica*.

Organic crystals: engineering and design

Angelo Gavezzotti

Supramolecular synthons have been defined as the basic molecular entities which recognize each other in a predictable manner for the formation of crystalline assemblies; statistical studies of recognition modes have been mainly concerned with hydrogen bonding. In the classical approach, quantum chemical and parametric methods have been employed to calculate relative lattice energies in an attempted *ab initio* crystal structure prediction. Supersonic nozzle expansion, with electron diffraction and molecular dynamics calculations on the resulting clusters, are leading the way to understanding nucleation and phase transition phenomena. Molecular dynamics studies of crystal precursors in solution are a promising pathway to understanding crystal genesis.

Address

Dipartimento di Chimica Strutturale e Stereochimica Inorganica,
University of Milano, via Venezian 21, 20133 Milano, Italy; e-mail:
gave@stinch12.csmbo.mi.cnr.it

Current Opinion in Solid State & Materials Science 1998,
1:501-505

© Current Science Ltd ISSN 1359-0286

Introduction

In the past, the design of an organic synthetic route was seldom concerned with the state of aggregation of the target compound. A crystalline product might have been appealing because of its intrinsic beauty, or because it automatically provides a high degree of separation and purity, but waxy or glassy products in satisfactory yield were considered acceptable as well. In recent times, organic compounds started being synthesized as materials, rather than as molecules, and, as a consequence, bulk properties and structure became more and more important. The engineering and design of organic crystals with specific properties connected with the ordered arrangements of molecules found in crystalline materials is thus growing as a frontier discipline, with very promising practical applications; organic chemists are now trying their ingenuity against the difficult task of controlling and predetermining the crystal structure as a function of the chemical constitution of the crystallizing molecule.

In constructing the conceptual framework to be employed in this venture, common concepts of modern chemical understanding have been considered. The theory of intramolecular (valence) bonding, developed to a considerable degree of sophistication by quantum chemistry, is practically worthless because an organic crystal is built out of weaker interactions. The theory of hydrogen bonding is of primary importance in crystal chemistry, although it is less developed than that of main valence. The short list of traditional chemical concepts fruitfully transferred

from organic chemistry to organic crystal chemistry ends with two more items: firstly, steric hindrance and compatibility, sometimes prone to subjective interpretation, and, secondly, with all its subjective flavor and, secondly, the fuzzy ensemble of facts and opinions that go under the general names of polar and van der Waals interactions. Actually, the term 'polar' subsumes electronegativity, while the term 'van der Waals', if honorific, is hardly meaningful. More properly, one should speak in terms of electrostatic, polarization, dispersion, exchange-repulsion and charge-transfer energies, or, to summarize, weak intermolecular forces. In the application of these concepts to crystal engineering and design, however, a bifurcation appeared, the two sides of which are explained below. I have refrained, however, from using the unpleasant acronyms that would result from these terms and have adopted a more traditional terminology in this review: weak intermolecular forces. Clearly, little progress was to be expected from such a meager collection of broadly defined theories. After redefining and upgrading these theories, however, a bifurcation appeared, the two sides of which are explained below.

On one side (which might be called the geometrical approach), the structural information made available by the extensive application of single-crystal X-ray diffraction is exploited. Energies are recast in terms of intermolecular distances and angles, and new types of interactions are singled out, christened, and given the status of real chemical concepts by statistical studies on large amounts of structural data. Examples of these new interactions are the C-H...O and C-H...N hydrogen bond, the Cl...Cl effect, aromatic interactions, the O-H- π and C-H- π bonds, directional hydrogen bonding to lone pairs, and effects leading to a postulated non-sphericity of atoms. The advantages of the geometrical approach are its simplicity and ready application; the main shortcoming is its subjectivity in the choice and ranking of the main interactions. Moreover, dealing with chemical interactions in terms of geometry alone is, at all levels, a possibly misleading exercise.

On the other side (which might be called the classical approach), an attempt is made to quantify the relevant interactions in terms of quantum chemistry (as much as is permitted by the limits of computer power), or in terms of empirical potentials based on thermodynamic data (as much as is permitted by the availability of this type of data). The advantages of this approach are that the population of the chemical interactions 'zoo' is not increased (the value of a theory is inversely proportional to the number of new concepts it requires), and that less subjectivity is introduced because this approach is closer to basic chemical principles, to which even the

most empirical parameterizations are anchored. The main disadvantage is that its applicability to engineering and design problems is much less straightforward than that of the geometrical approach.

Neither the geometrical nor the classical approach can handle the disturbing, but essentially inescapable, fact that nucleation and growth kinetics dictate an unknown and presumably large amount of what is actually seen in crystal chemistry, including metastability. Molecular dynamics is the only promising approach to these problems.

The geometrical approach

A skillfully conceived and beautifully written paper by Desiraju [1**] provides a summary of the geometrical creed in organic crystal structure design. An analogy is drawn between Corey's concept of molecular synthons (the standardized chemical moieties which assemble in a predictable way for molecular synthesis) and Desiraju's own conception of supramolecular synthons (of which a partial list is given in [1**]) for 'crystal synthesis'. The construction is buttressed with numerous lively examples, drawn together by the author's long experience and deep insight. Two clouds, however, seem to trouble its horizon: firstly, the definition of synthons is to some extent arbitrary, and secondly, most of the supramolecular synthon capabilities apply only at short range, for climbing just the first step(s) of the crystal synthesis ladder. It has been proposed that "molecules of complex shapes could be broken into smaller pieces ('bulkons'), which then compete for the mutual arrangement that best suits their shape category" [2], but further analysis suggested that the assembling of bulkons is too multiform. Supramolecular synthons are stronger units and are, of course, likely to meet a more favorable fate.

Statistical studies of hydrogen bonding are abundant [3,4], and some of them are accompanied by *ab initio* calculations [5] or by deeper theories for the interpretation of facts [6]. The C-H...O 'hydrogen bond' has gained respectability, and is found also in organometallic crystals [7]; incidentally, it is becoming apparent that organometallic crystals can be designed much like organic ones can [8], in that metal atoms have little influence on crystal packing. For example, partial success has been achieved in engineering substituted trimesic acid crystals to form cavity clathrates [9].

Very few or no predictive guidelines can be offered for compounds which cannot hydrogen bond. One of the battlehorses of molecular recognition geometry has been, and still is, the aromatic-aromatic interaction [10,11]. A recent experimental NMR study [12] concluded that "the aromatic-aromatic interaction is a weak interaction which is hardly ever able to compete with entropic effects in normal solution conditions and concentrations". Why and how it could be structure-defining in crystals remains to be demonstrated. It could well be that for any given

compound, even a pure aromatic hydrocarbon, the stability of the crystal is determined by the better interlocking of layered or T-shaped entities overall, the local interaction between molecular pairs being in fact scarcely relevant.

The classical approach

In this approach, the crystal engineering and design exercise goes, firstly, through computations to search the multidimensional crystal energy surface (henceforth called 'hypersurface'), and, secondly, through ad hoc experiments, or statistical studies, to test the thermodynamics and phase behavior of organic solids. These two pathways will now be analyzed in turn.

Computations

Ab initio quantum chemical calculations are not likely to show great impact in crystal engineering and design because they cannot be applied, at the appropriate level of sophistication, to the discrimination between a large number of possible crystal structures. Also, calculations on molecular clusters or restricted systems mimicking the infinite crystal environment are at the moment of dubious importance due to truncation effects, even if one is prepared to consider acetic acid [13] or formamide [14] as truly representative organic substances.

A popular shortcut is to sort out potentially relevant interactions within large molecules, and to compute high-quality *ab initio* electronic energy hypersurfaces for small test systems containing the same interaction. For example, C-H...S and S...S interactions thought to be relevant in the crystal packing of members of the tetrathiafulvalene family were calculated to be worth some 0.4–0.5 kcal mol⁻¹ [15], that is, about as much as just a handful of ordinary weak intermolecular interactions. Here, too, the problem is how to define and single out 'relevant' interactions in a robust and objective manner.

A promising approach is to calculate a very accurate *ab initio* wave function for the constituent molecule, and to expand the crystal force field in multipoles derived from that wave function [16*]. The representation of the intermolecular field thus obtained is reliable, but the ensuing calculations, quite feasible for one or a few crystal structures, would definitely strain even present-day computer facilities when considering a large number of crystal structures in a thorough search for the intermolecular potential energy hypersurface.

Very accurate empirical force fields have recently been designed and greatly improved, unfortunately (from the organic crystal chemistry point of view) mainly for biological macromolecules [17,18], although sometimes [18] crystal data are used in the calibration. Alternatively, approximate but cost-effective force fields have been proposed [19] which reproduce the essential energetics of organic crystals well enough to spot a number of relevant minima in the crystal energy hypersurface. In

2110

243

connection with crystal structure generation procedures, these potentials have shown a certain amount of predictive capability [20].

Recent attempts to computationally predict the crystal [21,22,23*] or monolayer [24] structure of organic compounds have appeared. Success has been achieved for the ubiquitous test structure of organic crystal chemistry, benzene [21]; partial success has been claimed [22], using a complex ad hoc force field, for a few hydrocarbon crystals; the problems inherent with the treatment of real organic molecules (monosaccharides, including conformational degrees of freedom) have been put in the proper perspective [23*]. A combination of energy hypersurface search and of dynamic or Monte Carlo methods is usually employed; incidentally, with such computations one is faced with the tedious and non-chemical problem of finding the appropriate search algorithm [25]. A 'polymorph predictor' computer package has been commercialized by Molecular Simulations (CERIUS2 Program, Biosym/Molecular Simulations, Cambridge and San Diego, USA), but its performance cannot be easily evaluated by the scientific community: aside from its very high price, it is a 'black-box' package and cannot be criticized or modified by the user.

Experiments and statistical studies

Experiments which may help in setting up a proper theory of crystal formation are not easy to devise. An important window is provided by nucleation and phase transition studies; for example, nuclei of organic crystals have been generated and studied using supersonic nozzle expansion, electron diffraction and molecular dynamics [26**]. The freezing of water has been studied in unusual conditions [27] and sophisticated techniques have been devised for the control of organic crystal growth and morphology [28**].

Real crystal structure design requires a choice among many polymorphs, and, hence, the statistical study of structurally well characterized pairs of crystal polymorphs has provided important *a posteriori* clues on differences in energy and density [29]. It has been shown that epitaxy can be used to direct the formation of a preselected polymorph [30].

Among the many events which must be taken into account for complete crystal structure prediction are the spontaneous resolution of racemic mixtures, and the inclusion of solvent molecules during the formation of the crystalline edifice. The first phenomenon has been studied on a sample case [31], while the second has been assessed [32] to occur in as much as 20% of the entries in crystallographic databases. Unfortunately (but understandably), neither of the above analyses carries a sound and safe predictive conclusion. The frequent and quite unpredictable inclusion of solvent molecules is, in itself, a severe obstacle to crystal structure prediction.

Kinetic factors

From a kinetic perspective, the focus of possible theories of crystal formation and development shifts to the precursors in the molten or solution state. Nucleation and growth from the melt is very poorly understood; interfacial phenomena are likely to play a crucial role, as strongly suggested by the phenomenon of surface melting [33]. Growth from solution, the everyday procedure in organic crystallization, is complicated by the competing influence of solute-solute and solute-solvent interactions.

Molecular dynamics is a powerful computational procedure for the simulation of liquids and solutions, and appears at the moment to be the most promising tool as far as kinetic factors are concerned. It has been extensively used to study the formation of molecular aggregates [34], but not yet, apparently, with a view to the final event of complete crystallization. This last perspective is now actively considered in our laboratory; for example, tetrolic acid is known to form two crystal polymorphs [35], one with cyclic hydrogen-bonded dimers, and one with the so-called catemer motif, in which each of the two prongs of the carboxylic group is linked to a different neighbour molecule. A molecular dynamics simulation (G Filippini, A Gavezzotti, P Klewinghaus, unpublished data) on two tetrolic acid molecules in a non-polar solvent showed that the time-averaged ratio of cyclic to open dimers in solution is of the order of 10:1. Such computational experiments may offer clues on the possibility and likelihood of each of the two arrangements in the solid state.

Conclusions

The hope of understanding and controlling crystal structures on the basis of close packing vanished a long time ago, as it became clear that a great many close-packed structures are possible for any given molecule. Nowadays, a crystal structure is considered as a macrosupramolecular assembly enforced by molecular self-recognition, and therefore the idea is emerging that it should be understood, predicted, and even controlled by identifying the basic linkage points in the structure of the constituent molecule. This accounts for the proliferation of papers dealing with statistical analyses of key recognition geometries, and the attempt to rationalize them in a superior framework [1**]. At the other extreme, and in parallel, energetic studies are beginning to offer a possibility of estimating the free energy of organic crystals, but are still breaking their way through uncharted land, as if affording a low-resolution picture. Generally speaking, no existing force field is up to the task of discriminating the many local from the one global minimum in the crystal energy hypersurface [20,29,36]. Besides, thermodynamic studies offer a holistic description, in which the key molecular factors (if any) cannot be identified.

The arguments collected in this review lead to the conclusion, shared by many (but not all) scientists active in the field, that crystal packing prediction and control

241
244

are still faraway goals. A crystal structure is a diffuse and delicate construction resulting from the complex application of relatively simple forces, and singling out partial contributions and ranking them in order of importance is still a critical job. The development of a comprehensive theory, linking the basic constituent to the whole crystal at a molecular level, is one of the few remaining challenges to physicochemical understanding. It may well be that in the near future a coupling of statistical data with either brute force or educated computer guessing may solve the problem of predicting a crystal structure with a considerable degree of accuracy. Such an expert-system approach, however, would leave the intellectual challenge, with all its unviolated beauty, thoroughly unmatched.

Acknowledgement

The continuing collaboration and support of Giuseppe Filippini is gratefully acknowledged.

References and recommended reading

Papers of particular interest, published within the annual period of review, have been highlighted as:

- of special interest
- of outstanding interest

1. Desiraju GR: Supramolecular synthons in crystal engineering—a new organic synthesis. *Angew Chem Int Ed* 1995, 34:2311–2327.
- Crystal engineering is defined as aiming to establish reliable connections between molecular and supramolecular (crystal) structure on the basis of intermolecular interactions; as such it is said to be a new organic synthesis, using intermolecular rather than valence interactions. Supramolecular synthons replace molecular synthons for this new task. This paper is likely to have substantial influence on the future of organic chemistry.
2. Gavezzotti A: Statistical analysis of some structural properties of hydrocarbons. *J Am Chem Soc* 1989, 111:1835–1843.
3. Pirard B, Baudoux G, Durant F: A database study of intermolecular NH...O hydrogen bonds for carboxylates, sulfonates and monohydrogen phosphonates. *Acta Crystallogr B-Struct Sci* 1995, 51:103–107.
4. Steiner T, Saenger W: Geometric analysis of non-ionic O-H...O hydrogen bonds and non-bonding arrangements in neutron diffraction studies of carbohydrates. *Acta Crystallogr B-Struct Sci* 1992, 48:819–827.
5. Shimon L, Glusker JP, Bock CW: Energies and geometries of isographic hydrogen-bonded networks: 1. The R22(8) graph set. *J Am Chem Soc* 1996, 118:2957–2967.
6. Gilli P, Bertolasi V, Ferretti V, Gilli G: Covalent nature of the strong homonuclear hydrogen bond. Study of the O-H...O system by crystal structure correlation methods. *J Am Chem Soc* 1994, 116:909–918.
7. Braga D, Grepioni F, Biradha K, Pedireddi VR, Desiraju GR: Hydrogen bonding in organometallic crystals: 2. C-H...O hydrogen bonds in bridged and terminal first-row metal carbonyls. *J Am Chem Soc* 1995, 117:3156–3168.
8. Burrows AD, Chan CW, Chowdry MM, McGrady JE, Mingos DMP: Multidimensional crystal engineering of bifunctional metal complexes containing complementary triple hydrogen bonds. *Chem Soc Rev* 1995, 24:329–339.
9. Kolotuchin SV, Fenlon EE, Wilson SR, Loweth CJ, Zimmermann SC: Self-assembly of 1,3,5-benzenetricarboxylic acids (trimesic acids) and several analogues in the solid state. *Angew Chem Int Ed* 1995, 34:2654–2657.
10. Hunter CA: The role of aromatic interactions in molecular recognition. *Chem Soc Rev* 1994, 23:101–109.
11. Dahl T: The nature of stacking interactions between organic molecules elucidated by analysis of crystal structures. *Acta Chem Scand* 1994, 48:95–106.
12. Laatikainen R, Ratilainen J, Sebastian R, Santa H: NMR study of aromatic-aromatic interactions for benzene and some other fundamental aromatic systems using alignment of aromatics in strong magnetic fields. *J Am Chem Soc* 1995, 117:11006–11010.
13. Turi L, Dannenberg JJ: Molecular orbital study of crystalline acetic acid. 2. Aggregates in one, two and three dimensions. *J Am Chem Soc* 1994, 116:8714–8721.
14. Suhai S: Structure and bonding in the formamide crystal: a complete fourth-order many-body perturbation theoretical study. *J Chem Phys* 1995, 103:7030–7039.
15. Novoa JJ, Rovira MC, Rovira C, Veciana J, Tarres J: C-H...S and S...S: two major forces in organic conductors. *Adv Mater* 1995, 7:233–237.
16. Willock DJ, Price SL, Leslie M, Catlow CRA: The relaxation of molecular crystal structures using a distributed multipole electrostatic model. *J Comput Chem* 1995, 16:629–647.
- A method is described for obtaining distributed atomic multipoles to represent all spherical and nonspherical features in the atomic charge distribution. A computer program (DMAREL) then analytically computes the necessary derivatives of the crystal potential for optimization of the crystal structure. The only restriction concerns the lack of conformational freedom in the constituent molecules. This procedure, computing resources permitting, should ideally be coupled with a systematic structure-generation procedure to perform the final optimizations and produce the appropriate energy ordering, in order to achieve real *ab initio* crystal structure prediction by energy calculations.
17. Cornell WD, Cieplak P, Bayly CI, Gould IR, Merz KM, Ferguson DM, Spellmeyer DC, Fox T, Caldwell JW, Kollman PA: A second generation force field for the simulation of proteins, nucleic acids, and organic molecules. *J Am Chem Soc* 1995, 117:5179–5197.
18. MacKerell AD, Wiorkiewicz-Kuczera J, Karplus M: An all-atom empirical energy function for the simulation of nucleic acids. *J Am Chem Soc* 1995, 117:11946–11975.
19. Gavezzotti A, Filippini G: Geometry of the intermolecular X-H...Y (X,Y=N,O) hydrogen bond and the calibration of empirical hydrogen-bond potentials. *J Phys Chem* 1994, 98:4831–4837.
20. Gavezzotti A: The polymorphism of 7-dimethylaminocyclopenta[c]coumarin: packing analysis and generation of trial crystal structures. *Acta Crystallogr B-Struct Sci* 1996, 52:201–208.
21. Shoda T, Yamahara K, Okazaki K, Williams DE: Molecular packing analysis of benzene crystals II: prediction of experimental crystal polymorphs at low and high pressure. *J Mol Struct* 1995, 333:267–274.
22. Chaka AM, Zaniewski R, Youngs W, Tessier C, Klopman G: Predicting the crystal structure of organic molecular materials. *Acta Crystallogr B-Struct Sci* 1996, 52:165–183.
23. Van Eijck BP, Mooij WT, Kroon J: Attempted prediction of the crystal structures of six monosaccharides. *Acta Crystallogr B-Struct Sci* 1995, 51:99–103.
- Possible crystal structures were generated for six hexopyranoses, and their energies were calculated including six intramolecular dihedral degrees of freedom. About 1000 possible crystal structures within an energy range of 10 kJ mol⁻¹ were found for each compound even with the restriction of a single space group. The sensitivity of the force field in distinguishing between them was properly discussed.
24. Perlstein J: Molecular self-assemblies: 4. Using Kitaigorodskii's aufbau principle for quantitatively predicting the packing geometry of semiflexible organic molecules in translation monolayer aggregates. *J Am Chem Soc* 1994, 116:11420–11432.
25. Gibson KD, Scheraga HA: Crystal packing without symmetry constraints: 1. Tests of a new algorithm for determining crystal structures by energy minimization. *J Phys Chem* 1995, 99:3752–3764.
26. Bartell LS: Nucleation rates in freezing and solid-state transitions. Molecular clusters as model systems. *J Phys Chem* 1995, 99:1080–1089.
- Nucleation rates in clusters of small organic molecules have been assessed experimentally in supersonic beams by electron diffraction, and computationally by molecular dynamics. Such experiments and computations complement each other in elucidating the basic physical chemistry of solid matter

2412
245

condensation and phase behavior. So far, this is the only promising and productive approach to studying the basic phenomena of recognition in the early stages of crystal formation at a molecular level in pure substances (see [28**] for control of growth from solution).

27. Svishchev IM, Kusalik PG: Electrofreezing of liquid water. A microscopic perspective. *J Am Chem Soc* 1996, 118:649-654.

28. Weissbuch I, Popovitz-Biro R, Lahav M, Leiserowitz L:
.. Understanding and control of nucleation, growth, habit, dissolution and structure of two- and three-dimensional crystals using 'tailor-made' auxiliaries. *Acta Crystallogr B-Struct Sci* 1995, 51:115-148.

This paper illustrates recent developments in techniques for controlling the formation of organic crystals, using trace inhibitors - chemical substances that selectively block one or several possible molecular docking sites - or template substrates that favor a predictable molecular arrangement in the growing solid. Both inhibitors and templates are designed on the basis of structural match and of steric or electrostatic molecular compatibility. The experimental procedures involved are as clever as they are awkward, but undoubtedly show great promise for future, wider applicability.

29. Gavezzotti A, Filippini G: Polymorphic forms of organic crystals at room conditions: thermodynamic and structural implications. *J Am Chem Soc* 1995, 117:12289-12305.

30. Bonafede SJ, Ward MD: Selective nucleation and growth of an organic polymorph by ledge-directed epitaxy on a molecular crystal substrate. *J Am Chem Soc* 1995, 117:7853-7861.

31. Larsen S, Marthi K: Structures of racemic halogen-substituted 3-hydroxy-3-phenylpropionic acids: relations between spontaneously resolved and racemic compounds. *Acta Crystallogr B-Struct Sci* 1995, 51:338-346.

32. Van der Sluis P, Kroon J: Solvents and X-ray crystallography. *J Cryst Growth* 1989, 97:645-656.

33. Frenken JWM: Surface melting. *Endeavour* 1980, 14:2-7.

34. Chin DN, Gordon DM, Whitesides GM: Computational simulations of hydrogen-bonded aggregates: HubM3, FlexM3, and adamantane-based hubs in chloroform. *J Am Chem Soc* 1994, 116:12033-12044.

35. Benghiat V, Leiserowitz L: Molecular packing modes. Part VI. Crystal and molecular structures of two modifications of tetrolic acid. *J Chem Soc* 1972, 1763-1768.

36. Dunitz JD, Bernstein J: Disappearing polymorphs. *Accounts Chem Res* 1995, 28:193-200.

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

Radicación No. 01 11529

Clasificación Internacional (IPC): A 61 K ³¹/7068

Concepto Técnico No. 2122

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 48 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
Folio: 238 Memorial de 29/12/2009
- 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
Folios: 234 a 238 Memorial de 29/12/2009

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:

- a) Proveer una solución de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5dihidroxihept-6-enoico.
- b) Adicionar una amina o base apropiada.

c) Realizar la adición del paso anterior con la condición de ésta se haga en un medio de acetonitrilo o acetato de etilo.

d) Obtener una sal de amonio, metilamonio, etilamonio, dietanolamonio, tris(hidroximetil)metilamonio, bencilamonio, 4-metoxibencilamonio, litio o magnesio.

Reivindicaciones 2, 3 y 5: Se reivindica el proceso de la cláusula 1 caracterizado porque comprende además las siguientes etapas:

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, al hacer reaccionar la sal cristalina con hidróxido de sodio y

b) Hacer reaccionar dicha sal de sodio con una sal de calcio soluble en agua 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.

El proceso se caracteriza además porque dicha sal de calcio soluble en agua es cloruro de calcio.

Reivindicación 4: 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:

Como se indicó en la oportunidad jurídica anterior, 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, publicación equivalente a la solicitud colombiana objeto del presente estudio técnico y 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 publicaciones WO0042024, FR2795324 y WO0104100 presentan fecha de publicación posterior al 15 de febrero de 2000 por lo que no afectarían los requisitos de patentabilidad de la presente invención, en razón a que no son anterioridades, lo anterior, de acuerdo con el contenido y alcance de los artículos 9 y 16 de la Decisión 486.

4. De la solicitud de Patente

4.1 Reivindicaciones (artículo 30 D. 486)

- En la oportunidad jurídica anterior se indicó que la definición del proceso de fabricación de una sal cristalina de rosuvastatina en términos del producto a obtener

sólo se acepta en aquellos casos en los que el producto no se puede definir por su estructura química y molecular, así como por las propiedades intrínsecas derivadas del hábito cristalino y la estructura de la celda unitaria, como es el caso particular de los polimorfos, por lo que ésta Superintendencia nuevamente se permite señalar que el contenido de la cláusula 4 en la que se define el proceso y se caracteriza por el producto que se pretende obtener: sal de metil amonio de rosuvastatina, no resulta técnicamente admisible.

Al respecto se ha señalado que esta clase de reivindicaciones son aceptadas 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 existían dos motivos razonables que no permiten la admisión de la cláusula de procedimiento 4.

- Por otra parte, la definición del proceso incorporado en la cláusula 1 presenta falta de claridad en el sentido que no especifica las condiciones del proceso para proveer la solución de rosuvastatina, toda vez que el verbo proveer no permite conocer la forma como se prepara dicha solución y las condiciones fisicoquímicas que se deben tener en cuenta para tal efecto. Además, lo señalado en el literal c) no se puede considerar una etapa de proceso sino una condición de reacción que se encuentra asociada a las características del solvente requerido para solubilizar el principio activo.

Finalmente, en la reivindicación 1 literal b) no se precisa cómo se obtiene cada una de las sales indicadas: de amonio, metilamonio, bencilamonio, litio o magnesio, toda vez que es claro que la obtención de cada sal se encuentra mediada por un reactivo diferente y condiciones específicas de reacción y el simple hecho de mencionar que es producto de la adición de una amina o base apropiada no permite comprender de manera inequívoca las condiciones asociadas a esta etapa del proceso, ya que el término "apropiado" resulta impreciso.

En consideración a estos hechos esta Superintendencia concluye que la materia tal y como ha sido modificada continúa presentando falta de precisión y claridad, por lo que no cumple con las disposiciones del artículo 30 D. 486.

5. 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: 15/02/2000, 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.

XP000882043: Masamichi Watanabe, et al. "Synthesis and biological activity of methanesulfonamide pyrimidine and N-methanesulfonyl pyrrole-substituted 3,5-dihydroxy-6-heptanoates, a novel series of HMGCοA reductase inhibitors". Bioorganic & Medicinal Chemistry, Vol. 5, No. 2, pp. 437 – 444, 1997.

6. Respuesta a los argumentos del Señor Solicitante:

Mediante memorial de fecha 29/12/2009 el señor solicitante argumenta lo siguiente:

- *"D1 simplemente no revela un proceso en donde mediante la acción de acetonitrilo o etil acetato se obtenga alguna de las sales cristalinas de la presente invención. Incluso cuando D1 menciona el acetonitrilo en el ejemplo 1, éste actúa como un solvente en una reacción de desprotección donde un grupo silil éter es separado de la molécula por la acción de ácido fluorhídrido para generar un compuesto intermedio, el cual reacciona nuevamente para producir rosuvastatina. Este mecanismo de reacción y las etapas involucradas son completamente diferentes al proceso reivindicado en la presenta solicitud, por lo que ésta última es nueva frente a D1".*

Esta Superintendencia concuerda con el señor solicitante en que la publicación **D1** no afecta la novedad de la materia reivindicada, sin embargo, si anticipa algunos de los elementos técnicos señalados en la cláusula 1 como es el hecho de someter el principio activo protegido a la acción de un solvente como acetonitrilo y fluoruro de hidrógeno para proveer una solución de rosuvastatina, a la que además se adiciona una base apropiada como bicarbonato de sodio.

Si bien es cierto, la publicación **D1** no anticipa todos los elementos técnicos del proceso reivindicado si establece la posibilidad de que al obtener una solución del agente activo en acetato de etilo y con una base se obtenga el agente metil-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxi-(E)-heptanoato, uno de los intermediarios de rosuvastatina y que por tratamientos sucesivos se obtengan sales de sodio de rosuvastatina, tal y como claramente se evidencia en los folios 123 y 124.

- *"(...) en ninguna de las anterioridades citadas por el Señor Examinador se menciona o sugiere un proceso para producir sales de amonio de rosuvastatina, y mucho menos que a partir de este proceso se obtengan sales que sean cristalinas y estables".*

"(...) los inventores si son responsables de diseñar procesos mediante los cuales las moléculas adquieren este ordenamiento a partir de la investigación. En particular, los inventores de la presente solicitud encontraron que las sales de amonio de rosuvastatina son cristalinas y se pueden producir a partir de la combinación de un ácido con una base en presencia de acetonitrilo o acetato de etilo tal como se encuentra reivindicado. Además, encontraron que estas sales tienen propiedades deseables en todos los compuestos para formulación farmacéutica como la baja absorción de agua del ambiente lo cual le confiere ciertas ventajas sobre el arte previo".

Como se ha señalado, si bien en el antecedente **D1** no se anticipan todos los

elementos característicos del proceso para la obtención de soluciones de rosuvastatina en acetonitrilo y su reacción con una base o amina para obtener sales cristalinas de amonio, dietil-amonio o de litio y magnesio, si allana el camino para la obtención de intermediarios de rosuvastatina utilizados para la fabricación de sales de sodio de rosuvastatina y posteriormente de sales de calcio amorfas de rosuvastatina (ver folios 123, 124 y 239), es decir, el contenido de la cláusula 2 del pliego reivindicatorio que reposa en el folio 238.

Ahora bien, se debe destacar que el cristalógrafo no anticipa las características estructurales y arquitectónicas del cristal mediante predeterminación de las condiciones fisicoquímicas del proceso de cristalización porque éstos hallazgos son el producto de pruebas de ensayo y error, pero no del producto de la actividad creativa del investigador para determinar las condiciones del proceso y con ello poder predecir el producto a obtener. Por lo que esta Superintendencia considera que el develamiento de una nueva configuración del estado sólido para el caso de las sales de amonio, litio o magnesio de rosuvastatina no es producto de un diseño racional y de la creatividad del investigador sino de la materialización de propiedades intrínsecas de la materia.

- *"De acuerdo con esta gráfica, se puede observar claramente que el peso por absorción de agua incrementa de manera significativa en la sal amorfa de calcio en comparación con las sales que hacen parte de la presente solicitud. Las sales B, C, D y E mantuvieron en general bastante estable su peso aumentando en un rango entre aproximadamente 1 y 3% mientras que la sal amorfa llega a aumentar aproximadamente 22% en el mismo periodo de tiempo".*

Al respecto es preciso señalar que el producto final de proceso reivindicado en la cláusula 2 corresponde a la sal de calcio amorfa de rosuvastatina y el producto final de la cláusula 1 corresponde a las sales de amonio, metilamonio, etil-amonio, dietanol-amonio, tris(hidroximetil)metilamonio, bencilamonio, 4-metoxibencil-amonio, litio o magnesio de rosuvastatina. Así las cosas, frente al argumento del señor solicitante y la gráfica que se presenta mediante el memorial de respuesta de fecha 29/12/2009 es claro que existe una contradicción evidente, como quiera que por un lado se afirma que las sales más ventajosas para efecto de la formulación son sólo aquellas sales cristalinas de metilamonio, etil-amonio, tris(hidroximetil)metilamonio y amonio de rosuvastatina porque no sufren incremento en su peso por efecto de absorción de agua del medio y éstas sales se comparan frente a la sal amorfa de calcio que ve incrementado su peso de manera acelerada por efecto de la humedad del medio.

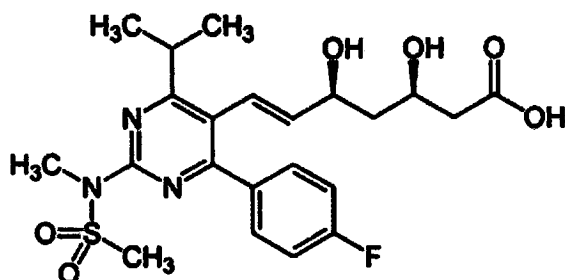
Así las cosas, cuando se analiza el contenido de las cláusulas es evidente que se está reivindicando un proceso para la fabricación de la sal amorfa de calcio de rosuvastatina y para los estados cristalinos de las sales de amonio, aún cuando se tiene pleno conocimiento de la superioridad de las sales cristalinas sobre la sal amorfa de calcio y en la memoria descriptiva de la solicitud se ha establecido que el objetivo de la investigación consiste en superar los problemas asociados al sólido amorfo de rosuvastatina (ver folio 10). Esta situación evidencia la contradicción en la que ha incurrido el señor solicitante con los argumentos que expone en los folios 236 y 237 de la respuesta antes señalada y la falta de congruencia entre el problema técnico descrito y el contenido de la materia reivindicada.

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

7.1 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:

Cláusula 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 (Rosuvastatina) caracterizado porque comprende:



- a) Proveer una solución de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5dihidroxihept-6-enoico.
- b) Adicionar una amina o base apropiada.
- c) Realizar la adición del paso anterior con la condición de ésta se haga en un medio de acetonitrilo o acetato de etilo.
- d) Obtener una sal de amonio, metilamonio, etil-amonio, dietanol-amonio, tris(hidroximetil)metilamonio, bencilamonio, 4-metoxibencilamonio, litio o magnesio.

Cláusula 2, 3 y 5. El proceso de la cláusula 1 caracterizado porque 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, al hacer reaccionar la sal cristalina con hidróxido de sodio y
- b) Hacer reaccionar dicha sal de sodio con una sal de calcio soluble en agua 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.

El proceso se caracteriza además porque dicha sal de calcio soluble en agua es cloruro de calcio.

- 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 del ácido (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 ó 221 y 222).

Y por otra parte señala que 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 y luego se neutraliza con bicarbonato.

En el documento se establece además que 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.

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.

Comparación técnica:

Materia Reivindicada	D1 (EP0521471~US5260440)	D2 (XP000882043)
Cláusula 1. Proceso para la preparación de la sal cristalina de rosuvastatina que comprende las etapas de:	Preparación de sales de sodio y calcio de rosuvastatina que comprende las etapas de:	-
1) Hacer una solución de rosuvastatina en acetonitrilo o acetato de etilo.	1) Hacer una solución de 16g de rosuvastatina siliada (folio 221) en 100ml de acetonitrilo y mezclarla con una solución de fluoruro de hidrógeno en 400ml de acetonitrilo.	-
2) Adicionar a la solución una amina o base.	2) Adicionar bicarbonato de sodio.	-
3) Obtener una sal de amonio, metilamonio, etil-amonio, dietanol-amonio, tris(hidroximetil)-metilamonio, bencilamonio, 4-metoxibencilamonio, litio o magnesio.	3) Hacer extracción con éter, lavar la capa orgánica con cloruro de sodio, secar y evaporar a presión reducida para obtener metil-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxi-(E)-heptanoato.	-
Cláusula 2. Proceso según la cláusula 1 que además comprende las etapas de:	-	-
4) Convertir la sal cristalina de amonio, metilamonio, etil-amonio, etc. de rosuvastatina en una sal de sodio al hacerla reaccionar con NaOH.	4) Disolver 11,4g de metil-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxi-(E)-heptanoato en 160ml de etanol y 223ml de hidróxido de sodio 0,1N bajo enfriamiento para obtener la sal de sodio de rosuvastatina (Ia-1).	-
5) Hacer reaccionar la sal de sodio de rosuvastatina con cloruro de calcio para obtener una sal amorfa de calcio de rosuvastatina.	5) La sal de calcio se prepara a partir de la sal de sodio de rosuvastatina mediante disolución en 15ml de agua y agitación a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno, con	Procedimiento para la obtención de la sal cálcica de rosuvastatina mediante tratamiento de la sal sódica de rosuvastatina con solución acuosa de CaCl ₂ .

	posterior adición de 1mol/L de cloruro de calcio. El precipitado resultante se recupera mediante lavado y secado.	
--	---	--

Evaluación de Diferencias técnicas:

De esta manera, al evaluar los elementos característicos del proceso reivindicado se concluye lo siguiente:

La diferencia técnica con respecto a las enseñanzas de **D1** estriba en que se utiliza rosuvastatina sililada (es decir, rosuvastatina protegida) como compuesto de partida para obtener el compuesto: metil-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxi-(E)-heptanoato, mientras que en el caso de la solicitud no se utiliza rosuvastatina protegida para fabricar la sal de amonio, litio o magnesio.

La 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 y en que sólo menciona la última etapa del proceso reivindicado.

Del problema técnico objetivo y del efecto inesperado:

Debido a los problemas persistentes relacionados con el 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 (rosuvastatina) de carácter cristalino, como quiera que presentan ventajas asociadas tanto a la pureza de las sales como al perfil de solubilidad, higroscopicidad y estabilidad térmica.

Como se indicó en la oportunidad jurídica anterior, la obtención de sales de rosuvastatina a partir de una solución en acetonitrilo del compuesto es evidente para una persona versada en la materia toda vez que es posible derivar las condiciones del proceso para la obtención de sales de rosuvastatina a partir de las enseñanzas de **D1** en el que se contempla un proceso similar para la obtención de sales a partir del compuesto sililado: metil 7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[N-metil-N-metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R)-3-(tert-butildimetilsililoxi)-5-oxo-(E)-6-heptanoato.

Y si a este hecho se suma que el contenido de la cláusula 1 no permite determinar de manera inequívoca las condiciones en la cuales se provee la solución del activo en acetonitrilo y se produce la reacción con la amina o la base para obtener bien una sal de amonio o metilamonio, entre otras, o bien una sal de litio o magnesio, es claro para un conocedor de la materia que el proceso constituye la aplicación de medios técnicos conocidos al caso de rosuvastatina para obtener sales cristalinas o sales amorfas de calcio, según se siga el proceso de la cláusula 1 con el establecido por la cláusula 2.

Así las cosas, como consecuencia del estudio de la anterioridad **D1** es posible deducir que desde 1993 se conocía de la existencia de la molécula rosuvastatina y de sus sales, cimentando de esta manera tanto sus propiedades biológicas como su utilización y ventajas farmacotécnicas y terapéuticas con respecto a otros inhibidores

de la enzima HMG-CoA reductasa, razón por la cual, ésta Superintendencia considera que tanto el proceso reivindicado en las cláusulas 1 y 2 como el producto reclamado: sal cristalina de metil amonio de rosuvastatina no constituyen el resultado del despliegue de la actividad inventiva del cristalógrafo, sino del efecto de propiedades intrínsecas de la materia, propiedades que además se derivan a partir del estado del arte.

Por otra parte es preciso reiterar que la manera como se define el producto en la cláusula 4 no es admisible en la medida que un ordenamiento cristalino se puede definir a partir de los elementos característicos de la molécula que le da origen y mediante el conjunto de técnicas de espectroscopia molecular que miden las propiedades fisicoquímicas de estado, tal es el caso de: RMN, IR, DRX en monocristal y polvo, a fin de conocer de manera inequívoca la estructura de la unidad de celda y su hábito cristalino.

Finalmente se debe 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 y sólo mediante el memorial de respuesta de fecha 29/12/2009 se manifiesta que la estabilidad de los sólidos cristalinos:

- ✓ Sal cristalina de metilamonio de rosuvastatina (B)
- ✓ Sal cristalina de etilamonio de rosuvastatina
- ✓ Sal cristalina de tris(hidroximetil)metilamonio de rosuvastatina
- ✓ Sal cristalina de amonio de rosuvastatina

Se ve incrementada en la medida que no absorben agua del medio cuando se someten bajo condiciones de 40% de Humedad Relativa, en contraposición a la sal de calcio amorfa que incrementa aceleradamente su peso hasta un 0,225%, según la gráfica de %Peso vs Tiempo a 40% de HR.

Sin embargo, para esta Superintendencia no es clara la razón por la cual se reivindica un proceso para la obtención de una sal cálcica amorfa de rosuvastatina, tal y como se establece en la cláusula 2, si con anticipación el señor solicitante conoce que el estado amorfo resulta inestable por su capacidad de absorber agua del medio y además vincula estas etapas a la secuencia lógica que permite obtener sales cristalinas de amonio, litio o magnesio, entre otras. Y además se logra demostrar que el trabajo de investigación que reivindica el solicitante en la cláusula 2 ha sido anticipado por el estado del arte, por lo que la obtención de sales de calcio de rosuvastatina a partir de sales de sodio carece de altura inventiva en virtud de las enseñanzas que en conjunto revelan las publicaciones D1 y D2.

Además, todo el conjunto reivindicado 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 éste en el que el investigador no interviene en calidad de creador y responsable del diseño arquitectónico del cristal, tal y como lo han señalado en repetidas oportunidades autoridades en cristalografía, quienes han reconocido que no es posible predeterminar las características del producto a obtener después de un proceso de cristalización¹, por lo que esta Superintendencia reitera que la materia objeto de

¹ Gavezzotti, Angelo. "Are crystal structures predictable?". Dipartimento di chimica fisica ed elettrochimica,

análisis carece de altura inventiva y por lo tanto no cumple con las disposiciones normativas del artículo 18 D. 486.

8. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 5 (folio: 238)

Bogotá, D.C., 08/06/2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 2122

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202044