

As: 92.915

Tel. Conm. 3802200
Tel./Fax (57-1) 2827976
(57-1) 3802700

Señora

E-Mail:bricas@brigardycastro.com.co

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

E.

S.

Superintendencia de Industria y Comercio
Rad: 04-001313- -00006-0000
Fee: 2006-08-11 16:24:50 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE/II
Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act 449 RESPUESTA A OPOSICION Folios: 19

REFERENCIA: Expediente No. 04 001 313

TÍTULO: "Preparación de compuestos de aminopirimidina"

SOLICITANTE: Astrazeneca UK Limited

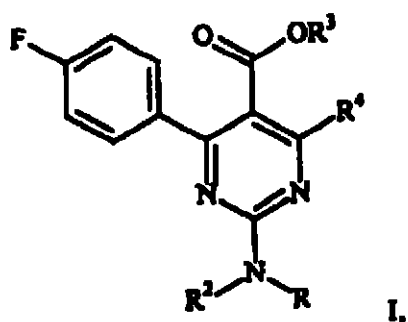
TRÁMITE: Respuesta a Oposición de la Sociedad TECNOQUÍMICAS S.A.

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad AstraZeneca UK Limited, domiciliada en Londres, Inglaterra según lo acredita el documento de poder presentado en esa División, me permito de acuerdo con el artículo 43 de la Decisión 486, dar respuesta a la Oposición presentada por la sociedad TECNOQUÍMICAS S.A., contra la patentabilidad para la concesión de la solicitud de patente de la referencia, según el requerimiento notificado por fijación en lista de fecha 09 de junio de 2006.

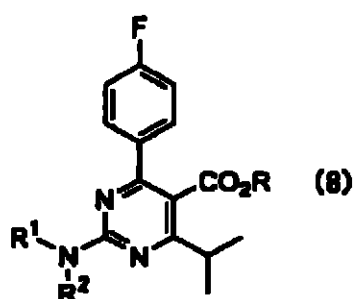
En respuesta a la oposición presentada y con el fin de dar mayor claridad al proceso reivindicado en la presente solicitud, nos permitimos anexar las páginas 1, 3 y 7 de la descripción corregidas, así como también un nuevo capítulo reivindicatorio que sustituye completamente el capítulo reivindicatorio presentado originalmente y no adicionan materia nueva ni extienden el alcance de la solicitud.

El opositor argumenta que la obtención del compuesto de fórmula (3) carece de nivel inventivo. De acuerdo con los argumentos expuesto por el opositor, la publicación internacional WO 01/04100 describe claramente la obtención del compuesto de fórmula (1), el cual, luego de unas sustituciones realizadas sobre el anillo y contempladas en la materia descriptiva correspondería al compuesto de fórmula (8) o al compuesto de fórmula (3) al igual que ocurre en la solicitud colombiana en trámite.

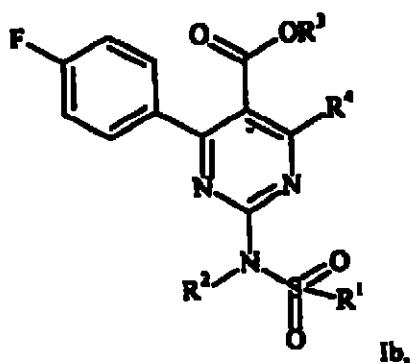
De acuerdo a lo expuesto por el opositor la fórmula del compuesto:



de la anterioridad es igual a la fórmula:

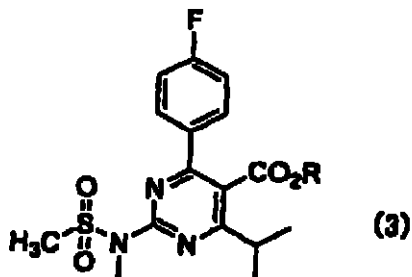


de la presente solicitud. Así mismo le opositor afirma que la fórmula:



es igual a la fórmula:

3 157



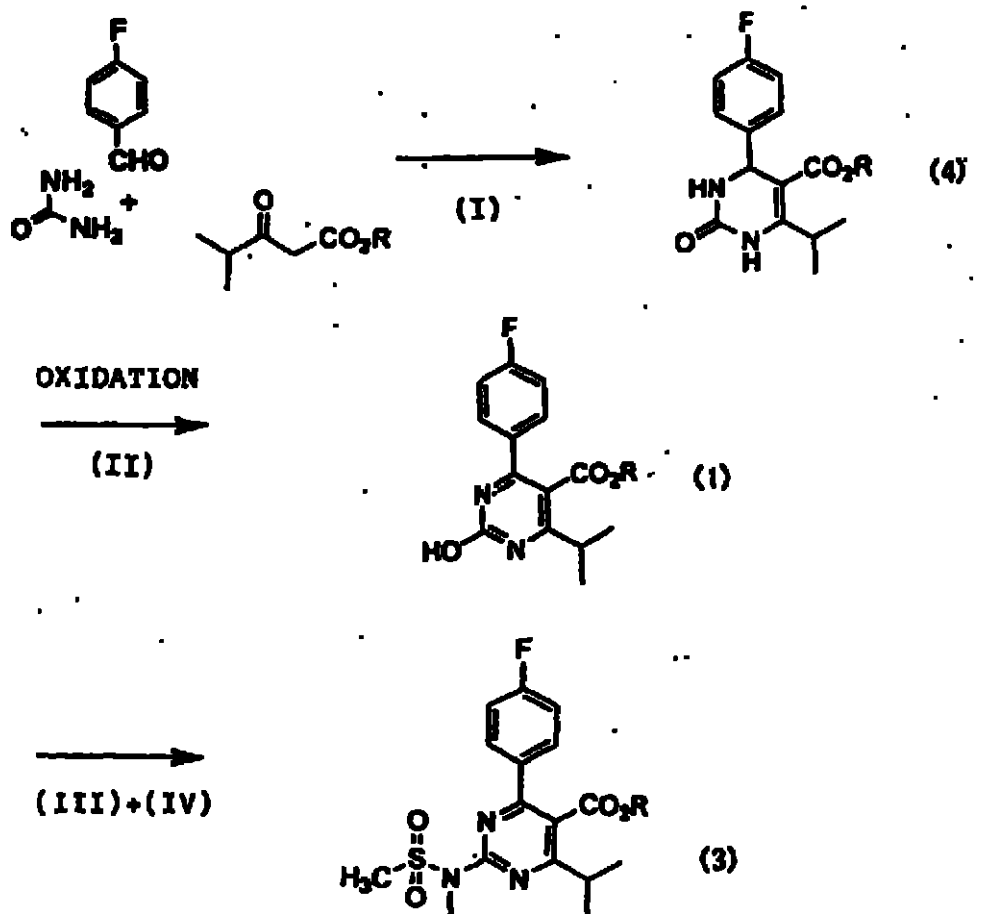
de la presente solicitud, hechas las debidas sustituciones. En vista de lo anterior el opositor considera que la solicitud en cuestión carece de nivel inventivo.

Al respecto es necesario realizar los siguientes comentarios. Si bien el opositor no objeta la novedad del método para obtener los compuestos de la presente solicitud; si objeta la altura inventiva de la naturaleza del producto resultante de dicho método. De acuerdo con los argumentos expuestos, el método de la presente solicitud carece de altura inventiva porque permite obtener los compuestos de Rosuvastatina divulgados por la anterioridad.

En primera medida es claro que los argumentos del opositor carecen completamente de sustento. El simple hecho de obtener el mismo producto final no es argumento suficiente para hacer dos procesos, que de otro modo son totalmente diferentes, inherentemente obvios. Si esto fuera cierto, una vez se ha obtenido un compuesto, no sería posible patentar rutas alternativas para su obtención, lo cual claramente no es una posición razonable.

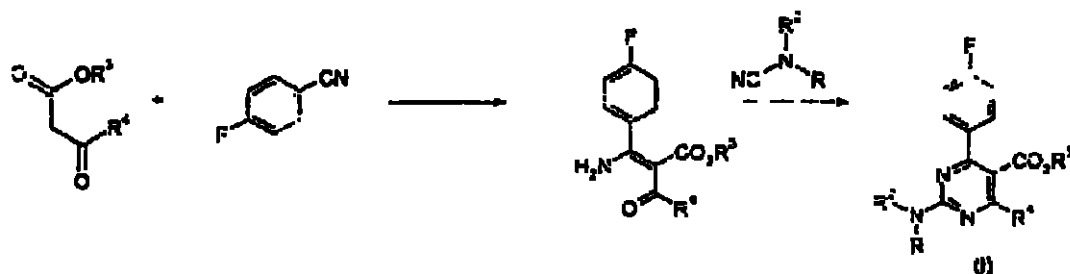
El opositor no presenta ningún argumento basado en un conocimiento químico sobre las razones por las cuales el proceso carece de altura inventiva, así como tampoco ha discutido en detalle todas las reivindicaciones del proceso de la solicitud.

Sostenemos que los dos procesos, aunque al final permiten obtener el mismo compuesto, son completamente diferentes, parten de materiales diferentes y utilizan diferentes reacciones químicas para hacer diferentes compuestos intermedios, en un número diferente de pasos. Esto es evidente al considerar los detalles de los dos procesos como se muestran a continuación. La presente solicitud reivindica varios aspectos del siguiente proceso:



En este proceso, el anillo de pirimidina esencialmente es ensamblado en el paso uno (como una versión reducida), y luego es elaborado por varios medios para poner la cadena lateral de amina. Las variaciones del paso final también se incluyen en la invención.

En contraste, el proceso de D1 es como sigue:



Expediente No. 04 001 313

Aunque ambos procesos terminan en el mismo producto (compuesto (3) en la solicitud), los procesos mismos son bastante diferentes, como lo evidencia lo anterior. La persona con habilidad, de la lectura de D1, no tendría razones para considerar intentar el proceso específico de nuestra solicitud, ni ninguna razón para esperar que funcione.

El hecho que los inventores descubrieran un proceso alternativo que funciona bien a gran escala sustenta la inventiva de la presente solicitud.

El nuevo capítulo reivindicatorio anexo, reiteramos distingue de manera clara y evidente la invención con respecto al arte previo citado y cumple con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial exigidos por la Decisión 486 para la concesión del privilegio de patente solicitado.

En conclusión, los argumentos expuestos por el opositor carecen de fundamento por las razones expuestas anteriormente, solicito por lo tanto al señor Examinador se declare **INFUNDADA** la oposición y se proceda a **CONCEDER** el privilegio solicitado para la presente invención.

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. 16-56 piso 9

Bogotá, 11 de septiembre de 2006

CHR/MEV/yyg

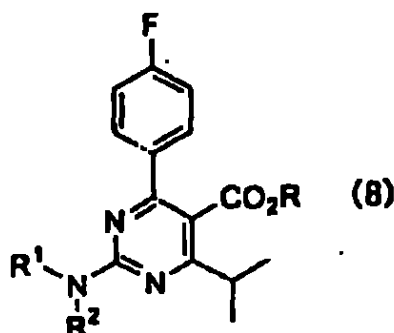
Anexos

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE
AMINOPYRIMIDINA

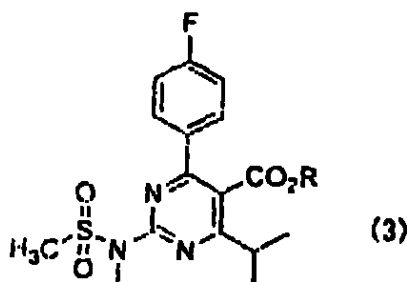
160

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a la preparación de compuestos de aminopirimidina que tienen la siguiente fórmula



[en la fórmula (8), R es un grupo hidrocarbilo, y cada uno de R¹ R² independientemente es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alquilsulfonilo, o un grupo arilsulfonilo], más particularmente a la preparación de un compuesto de 2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidina que tiene la siguiente fórmula (3):



en donde R representa un grupo hidrocarbilo.

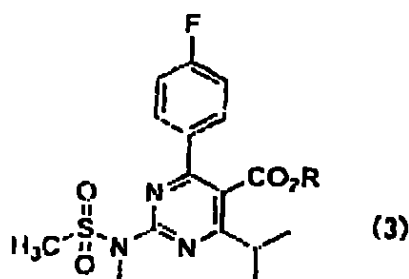
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

proporcione el compuesto en alto rendimiento y/ alta pureza.

Es otro objeto de la invención proveer un proceso novedoso para preparar un compuesto de 2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidina o un compuesto análogo de aminopirimidina de la misma, susceptible de emplearse favorablemente en la preparación industrial.

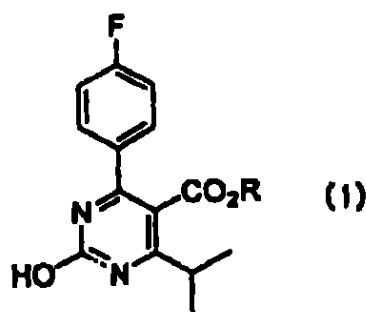
SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención radica en un proceso para preparar una 2- (N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidina que tiene la fórmula (3):



[R es un grupo hidrocarbilo],
que comprende los pasos de:

hacer reaccionar un compuesto de hidroxipirimidina que tiene la fórmula (1):



en la cual R es idéntico al de más arriba,
con un halogenuro sulfonilo orgánico que tiene la fórmula (2)

y una sal de metal;

(II) oxidar el producto de reacción del paso (I);

(III) hacer reaccionar el producto de oxidación del paso

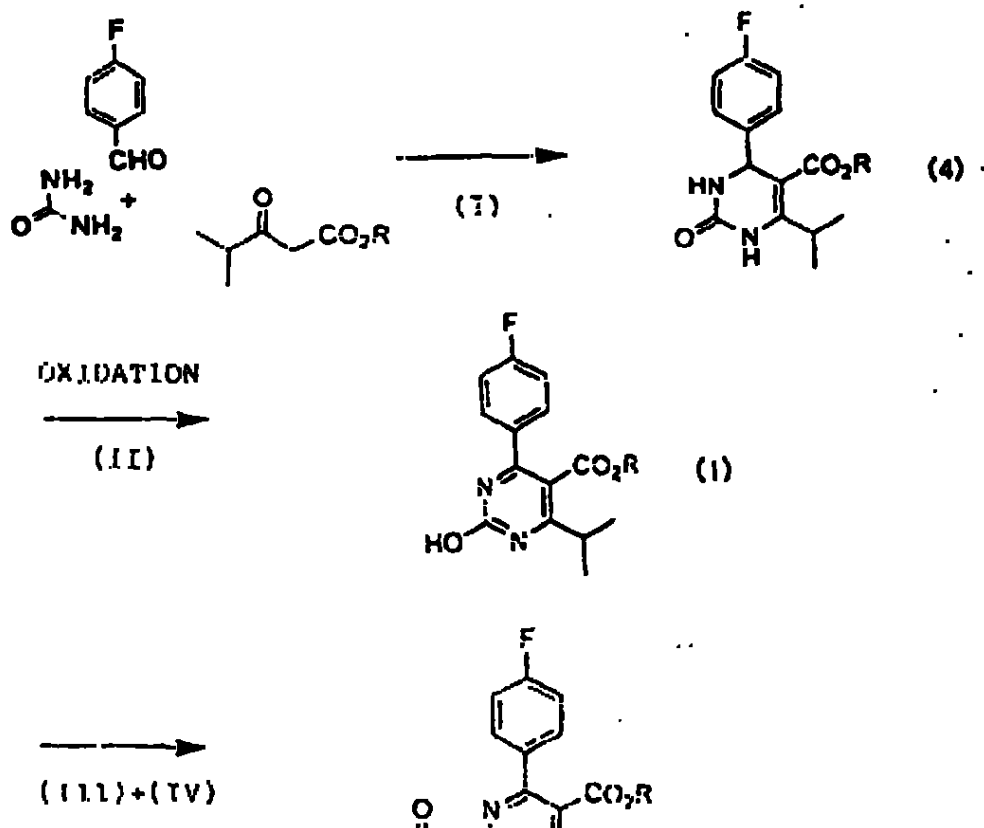
(II) con un halogenuro sulfonilo orgánico de la fórmula (2) o un anhídrido sulfónico orgánico de la fórmula (2a); y

(IV) hacer reaccionar el producto de reacción del paso (III) con N-metil-N-metanosulfonamida.

En el proceso arriba mencionado, los pasos (III) y (IV) pueden llevarse a cabo continuamente en la misma mezcla de reacción.

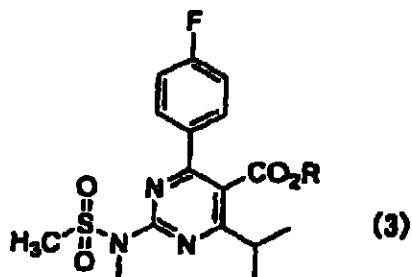
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El proceso representativo para la preparación de 2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidina de la fórmula (3) de acuerdo con la presente invención se ilustra esquemáticamente como sigue:



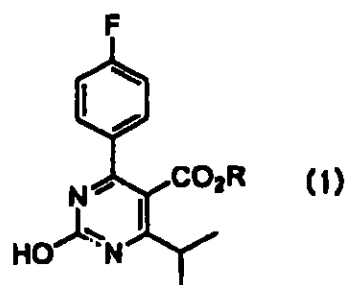
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de 2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidina que tiene la fórmula (3):



en la cual R es un grupo hidrocarbilo,
que comprende los pasos de:

hacer reaccionar un compuesto de hidroxipirimidina que tiene la fórmula (1):



en la cual R es idéntico al de más arriba,
con un halogenuro sulfonilo orgánico que tiene la fórmula (2)



en la cual R' es un grupo hidrocarbilo y X es un átomo de halógeno, o un anhídrido sulfónico orgánico que tiene la fórmula (2a):

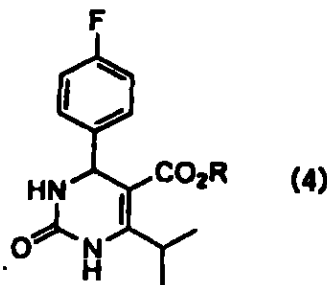


en la cual R' significa lo mismo que antes,

reaccionar el producto de reacción resultante con N-metil-N-metanosulfonamida; y

tanto la reacción del compuesto de hidroxipirimidina con el halogenuro sulfonilo orgánico o el anhídrido sulfónico orgánico como la reacción del producto de la reacción resultante con N-metil-N-metanosulfonamida se realizan en la presencia de una base.

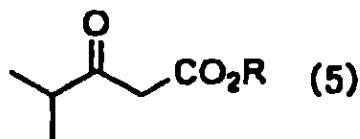
2. El proceso de la reivindicación 1, en donde el compuesto de hidroxipirimidina se prepara oxidando un compuesto de dihidropirimidinona que tiene la fórmula (4):



en donde R es idéntico al definido en la reivindicación 1.

3. El proceso de la reivindicación 2, en donde el compuesto de dihidropirimidinona se oxida usando ácido nítrico.

4. El proceso de la reivindicación 2, en donde el compuesto de dihidropirimidinona se prepara haciendo reaccionar un éster de isobutirilacetato que tiene la fórmula (5):



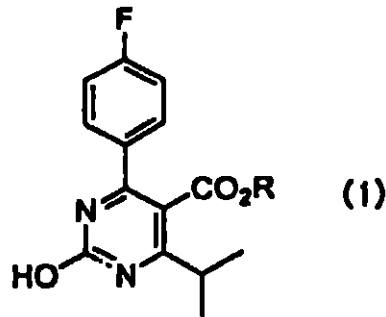
en la cual R es idéntico al definido en la reivindicación 1, con 4-fluorobenzaldehído y urea en la presencia de un compuesto protónico y una sal de metal.

5. El proceso de la reivindicación 4, en donde el compuesto protónico es un ácido protónico.

6. El proceso de la reivindicación 5, en donde el ácido protónico es ácido sulfúrico.

7. El proceso de la reivindicación 4, en donde la sal de metal es cloruro de cobre (I).

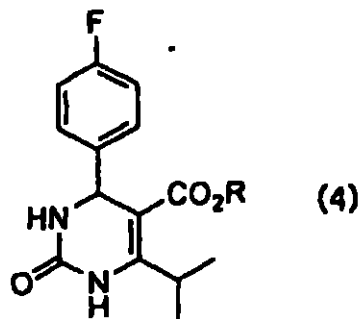
8. Un compuesto de hidroxipirimidina que tiene la fórmula (1)



en la cual R es un grupo hidrocarbilo.

9. El compuesto de hidroxipirimidina de la reivindicación 8, en donde R es un grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono, un grupo aril-alquilo que tiene una fracción alquilo de 1-3 átomos de carbono, o un grupo arilo.

10. Un método para preparar el compuesto de hidroxipirimidina de la reivindicación 8, que comprende oxidar un compuesto de dihidropirimidinona que tiene la fórmula (4):



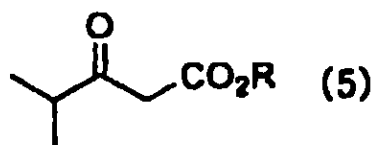
en donde R es un grupo hidrocarbilo.

~~166~~

166

11. El método de la reivindicación 10, en donde el compuesto de dihidropirimidinona se oxida usando ácido nítrico.

12. El método de la reivindicación 10, en donde el compuesto de dihidropirimidinona se prepara haciendo reaccionar un éster de isobutirilacetato que tiene la fórmula (5):



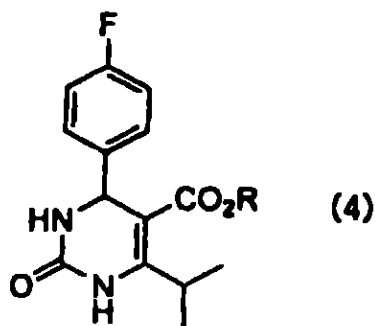
en la cual R es idéntico al definido en la reivindicación 10, con 4 -fluorobenzaldehído y urea en la presencia de un compuesto protónico y una sal de metal.

13. El método de la reivindicación 12, en donde el compuesto protónico es un ácido protónico.

14. El método de la reivindicación 13, en donde el ácido protónico es ácido sulfúrico.

15. El método de la reivindicación 12, en donde la sal de metal es cloruro de cobre (I).

16. Un compuesto de dihidropirimidinona que tiene la fórmula (4):



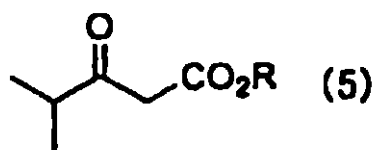
167

en donde R es un grupo hidrocarbilo.

XX

17. El compuesto de dihidroxipirimidinona de la reivindicación 16, en donde R es un grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono, un grupo aril-alquilo que tiene una fracción alquilo de 1-3 átomos de carbono, o un grupo arilo.

18. Un método para preparar el compuesto de dihidropirimidinona de la reivindicación 16, que comprende hacer reaccionar un éster de isobutirilacetato que tiene la fórmula (5):



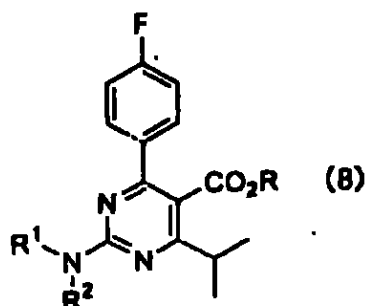
en la cual R es idéntico a como se definió en la reivindicación 16, con 4-fluorobenzaldehído y urea en la presencia de un compuesto protónico y una sal de metal.

19. El método de la reivindicación 18, en donde el compuesto protónico es un ácido protónico.

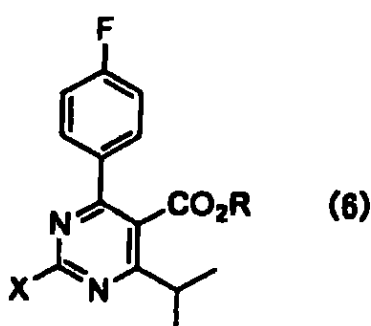
20. El método de la reivindicación 18, en donde el ácido protónico es ácido sulfúrico.

21. El método de la reivindicación 18, en donde la sal de metal es cloruro de cobre (I).

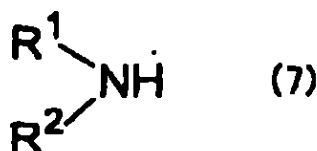
22. Un método para preparar un compuesto de aminopirimidina que tiene la fórmula (8):



en donde R es un grupo hidrocarbilo, y cada uno de R¹ y R² independientemente es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alquilsulfonilo, o un grupo arilsulfonilo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de pirimidina 2-sustituida que tiene la fórmula (6):



en donde R es idéntico al de más arriba, y X es un átomo de halógeno o un grupo sulfonilo orgánico,
con un compuesto de amina que tiene la fórmula (7):

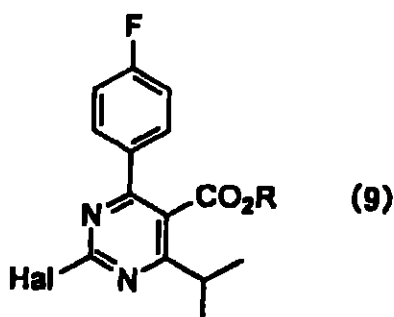


en donde cada uno de R¹ y R² es idéntico al de más arriba.

23. El método de la reivindicación 22, en donde R¹ es metilo y R² es metanosulfonilo.

24. El método de la reivindicación 22, en donde la reacción del compuesto de pirimidina 2-sustituida con el compuesto de amina se realiza en la presencia de a base.

25. Un compuesto de halógenopirimidina que tiene la fórmula (9):

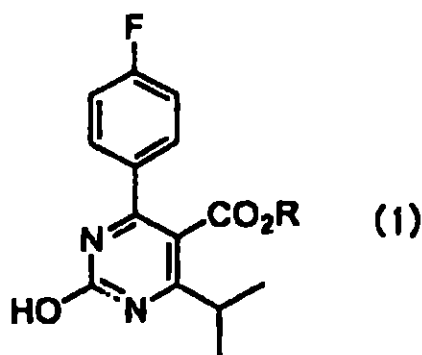


en donde R es un grupo hidrocarbilo, y Hal es un átomo de halógeno.

26. El compuesto de halógenopirimidina de la reivindicación 25, en donde R es un grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono, un grupo arilalquilo que tiene una fracción alquilo de 1-3 átomos de carbono, o un grupo arilo.

27. El compuesto de halógenopirimidina de la reivindicación 25, en donde Hal es un átomo de cloro.

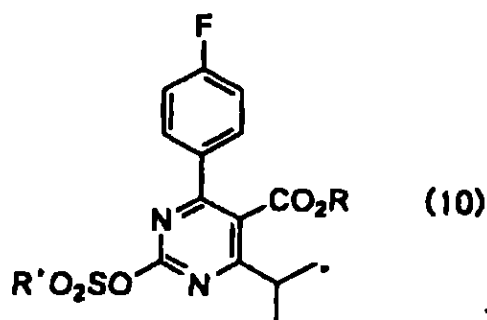
28. Un método para preparar el compuesto de halógenopirimidina de la reivindicación 25, que comprende hacer reaccionar un compuesto de hidroxipirimidina que tiene la fórmula (1):



en donde R es un grupo hidrocarbilo,
con un agente halogenante.

29. El método de la reivindicación 28, en donde el agente halogenante es oxiclورو de fósforo o clورو de tionilo.

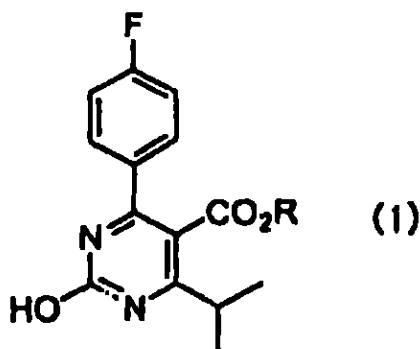
30. Un compuesto de sulfoniloxipirimidina orgánica que tiene la fórmula (10):



en donde cada uno de R y R' independientemente es un grupo hidrocarbilo.

31. El compuesto de sulfoniloxipirimidina orgánica de la reivindicación 30, en donde cada uno de R y R' independientemente es un grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono, un grupo arilalquilo que tiene una fracción alquilo de 1-3 átomos de carbono, o un grupo arilo.

32. Un método para preparar el compuesto de sulfoniloxipirimidina orgánica de la reivindicación 30, que comprende hacer reaccionar un compuesto de hidroxipirimidina que tiene la fórmula (1):



en donde R es un grupo hidrocarbilo,

con un halogenuro sulfonilo orgánico que tiene la fórmula (2):

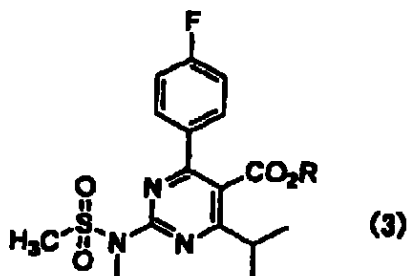


en donde R' es un grupo hidrocarbilo, y X es un átomo de halógeno, o un anhídrido sulfónico orgánico que tiene la fórmula (2a):



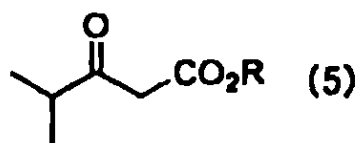
en la cual R' tiene el mismo significado indicado anteriormente.

33. Un proceso para preparar un compuesto de 2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidina que tiene la fórmula (3)



en la cual R es un grupo hidrocarbilo,
que comprende los pasos de:

(I) hacer reaccionar un éster de isobutirilacetato de la siguiente fórmula (5):



en donde R es un grupo hidrocarbilo.

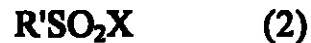
con 4-fluorobenzaldehído y urea en la presencia de un compuesto protónico y una sal de metal;

(II) oxidar el producto de reacción del paso (I) ;

(III) hacer reaccionar el producto de oxidación del paso (II) con un

172

halogenuro sulfonilo orgánico que tiene la fórmula (2):



en la cual R' es un grupo hidrocarbilo, y X es un átomo de halógeno, o un anhídrido sulfónico orgánico que tiene la fórmula (2a):



en la cual R' tiene el mismo significado indicado anteriormente; y

(IV) hacer reaccionar el producto de reacción del paso (III) con N-metil-N-metanosulfonamida.

34. El proceso de la reivindicación 1, en donde R' es un grupo arilo sustituido o no sustituido.

35. El proceso como se reivindica en la reivindicación 1, seguido por conversión del compuesto de fórmula (3) en rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

36. El proceso como se reivindica en la reivindicación 33, seguido por conversión del compuesto de fórmula (3) en rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

37. El método como se reivindica en la reivindicación 22, seguido por conversión del compuesto de fórmula (8) en un inhibidor de HMG CoA reductasa.