

LLOREDA & CIA. S. A.

ABOGADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-034761- -00005-0000

Fecha: 2009-10-23 17:32:13 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 9

BOGOTA - COLOMBIA

OFICINA FUNDADA EN 1941

APARTADO AEREO 12304

TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700

FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701

CABLES: LLOREDA

CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO

www.lloredacamacho.com

jllcco@lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de Invención Fase Nacional
PCT para "MÉTODO PARA LA SINTESIS DE UN COMPUESTO DE
BENCIMIDAZOL",-CLASE C07D 401/12.-Expediente número 05-
034.761.-

1. Me refiero al auto dictado por ese despacho notificado por fijación en lista de 31 de Julio de 2009.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **2124** en relación con la Claridad de las Reivindicaciones y el requisito de Novedad, me permito presentar las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales no solo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente solicitud.

3. **MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO:**

Antes de presentar los argumentos técnicos que permiten demostrar la Novedad del objeto reivindicado en la presente solicitud, me permito dirigir la atención del señor Examinador a las siguientes modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, por medio de las cuales no solo se realza el carácter novedoso del procedimiento reivindicado, sino que además se superan las objeciones de claridad expuestas en su Concepto Técnico, tal como se explicará más adelante.

En este sentido, las mencionadas modificaciones son las siguientes:

- (i) Se ha modificado la reivindicación 1, eliminando la expresión "*solvente orgánico inmiscible en agua*" e introduciendo en su lugar los solventes orgánicos específicos que pueden conformar al sistema de solventes señalado, correspondientes a tolueno, acetato de etilo o cloruro de

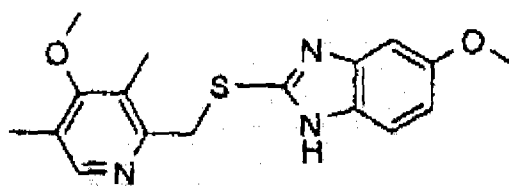
metileno, cuyo sustento se encuentra en las líneas 12 a 16 de la página 3 de la memoria descriptiva.

Adicionalmente, en la reivindicación 1 ahora modificada también se ha señalado de manera clara que el agua está presente durante el paso 1, lo cual tiene sustento en la línea 24 de la página 3 de la descripción originalmente presentada.

Para finalizar con los cambios realizados sobre la reivindicación 1, me permito señalar que se ha modificado la mención al contenido de agua, señalando ahora que está "por encima del punto de saturación del solvente orgánico", cuyo sustento se encuentra en la línea 20 de la página 3 de la descripción, eliminado de esta forma el rango de valor de "entre 0.3 y 5.5 mg de agua/ml" inicialmente presentado, cambio efectuado en concordancia con la limitación realizada en relación con la definición ahora restringida del solvente orgánico inmiscible en agua.

En este sentido, la nueva reivindicación 1 se leerá de ahora en adelante tal como sigue:

"1. Un proceso para la fabricación de 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]-tio]-1H-bencimidazol de formula I

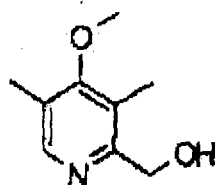


I

a partir de (4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil alcohol que comprende los siguientes pasos de reacción realizados en un orden consecutivo en un sistema de solvente principal, sin aislamiento de los intermediarios formados durante el proceso.

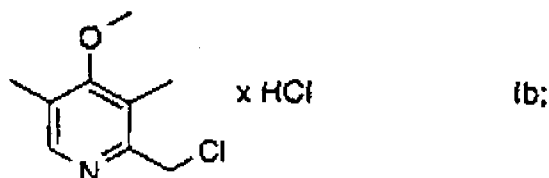
Paso 1:

La reacción de (4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil alcohol (pirmetil alcohol) de formula Ia



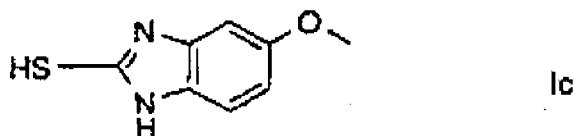
Ia

con un agente deshidroxilante de cloro, que produce (4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil cloruro (pirmetil cloruro) de formula Ib



Paso 2:

La reacción de (4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil cloruro de formula Ib, preparado en el paso 1 anterior, con 2-mercapto-5-metoxibencimidazol (metmercazol) de formula Ic



en presencia de una base, produciendo 5-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazol (pirmetazol) de formula I, caracterizado en que el sistema solvente, común para la secuencia de reacción entera, comprende como solvente orgánico tolueno, acetato de etilo o cloruro de metileno, con una cantidad especificada de agua presente durante el Paso 1, estando dicha cantidad de agua por encima del punto de saturación del solvente orgánico adicionado".

- (ii) De conformidad con los cambios realizados sobre la reivindicación 1, se han modificado las reivindicaciones 2 y 3 actualmente presentadas, mediante la eliminación de la expresión "inmiscible en agua";
- (iii) De manera similar, se han modificado las dependencias de las reivindicaciones 5 y 6 actualmente presentadas, con el fin de hacerlas dependientes únicamente de la reivindicación 1 ahora modificada;
- (iv) Adicionalmente, se han modificado las reivindicaciones 7 y 9 actualmente presentadas, en las que se ha eliminado la expresión "inmiscible en agua", de forma tal que se hace referencia ahora "al solvente orgánico", en concordancia con las limitaciones realizadas en la reivindicación 1 de la cual dependen, con respecto a la nueva definición del solvente orgánico inmiscible en agua;

- (v) Se ha modificado la reivindicación 8 actualmente presentada, de forma tal que se ha eliminado la expresión "*inmiscible en agua*", de conformidad con los cambios realizados a la reivindicación 1, y se ha redefinido la cantidad de agua originalmente allí reivindicada, siendo ahora de "*1.0-5.5 mg/ml de solvente orgánico*". En este sentido, me permito señalar que dicha cantidad es una clara limitación del valor más general que se había incluido inicialmente en la reivindicación 1, y corresponde a una combinación del valor inferior del rango preferido y el rango superior del rango general, tal como han sido revelados en las líneas 24 a 27 de la página 3 de la descripción; y
- (vi) Se ha eliminado la expresión "*inmiscible en agua*" de la reivindicación 16, de forma tal que se hace referencia ahora "*al solvente orgánico*", en concordancia con las limitaciones realizadas en la reivindicación 1 de la cual depende, con respecto a la nueva definición del solvente orgánico *inmiscible en agua*.

En conexión con lo anterior, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que las anteriores modificaciones **no amplían** de ninguna forma el alcance y contenido de la solicitud tal como fue originalmente presentada, toda vez que las mismas corresponden a claras limitaciones sobre la materia revelada que tienen un sustento adecuado en la solicitud como fue inicialmente radicada, realizadas con el propósito de delimitar en forma más clara el alcance de la invención, y de esta manera diferenciarla aún más de las enseñanzas del estado de la técnica.

Adicionalmente, me permito señalar que dichos cambios se presentan con el fin de superar plenamente las objeciones relacionadas con la Claridad de las Reivindicaciones, tal como me permito señalar a continuación.

4. **CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES:**

De acuerdo con el Concepto Técnico No. **2124**, el señor Examinador considera que el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud no cumple con el requisito de claridad porque "*Las reivindicaciones 1, y 16: relacionan un "sistema solvente orgánico inmiscible en agua"; lo cual es tan amplio que no permite definir de manera inequívoca el sistema ya que podría ser cualquiera; ...por lo anteriormente expuesto, es preciso requerir al interesado para que señale el alcance de su invención*".

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que, tal como se manifestó en el numeral anterior, el solicitante ha reemplazado en la reivindicación 1 el término "*solvente orgánico inmiscible en agua*" por los tres (3) solventes orgánicos específicos que, de acuerdo con la memoria

descriptiva, pueden hacer parte del sistema de solvente empleado en la secuencia de reacción revelada, definiendo así en forma más clara y precisa el alcance de protección solicitado, toda vez que el sistema de solvente no puede ser cualquiera, sino que tiene que estar conformado por uno de los tres solventes específicos ahora listados junto con una cantidad de agua también específica dependiendo del punto de saturación del solvente orgánico empelado.

De otra parte, me permito señalar que de conformidad con la limitación realizada en la reivindicación 1, en varias de las reivindicaciones dependientes también se ha eliminado la expresión "*inmiscible en agua*", **con el fin de hacer referencia al solvente orgánico previamente definido en dicha reivindicación independiente.**

En conexión con lo anterior, me permito señalar que una de las reivindicaciones dependientes modificadas corresponde a la reivindicación 16 objetada por el señor Examinador, en la cual se ha definido en forma precisa el solvente orgánico que hace parte del sistema de solvente empelado en el proceso reivindicado **mediante la limitación realizada en la reivindicación independiente de la cual depende,** superando así las observaciones presentadas en relación con dicha reivindicación 16.

Por lo tanto, me permito manifestar al señor Examinador que mediante las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, se han superado en forma plena las objeciones presentadas en contra de la claridad del mismo, de manera tal que se puede afirmar que el capítulo reivindicatorio ahora presentado cuenta con el soporte descriptivo suficiente y que en él se ha definido en forma concisa el objeto que se desea proteger por lo que, en consecuencia, se cumple con el requisito de claridad de las reivindicaciones tal como ha sido exigido en el Artículo 30 de la decisión 486.

5. **NOVEDAD:**

De otra parte, de acuerdo con los argumentos expuestos en el Concepto Técnico No **2124**, el señor Examinador ha objetado el requisito de Novedad de la presente solicitud con base en las enseñanzas del documento WO 97/22603 (**D1**), toda vez que "Teniendo en cuenta que el objeto de la invención, el documento D1 ya divulga el Proceso para la elaboración de 5-metoxi-2-[[**(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil**]-tio]-1H-bencimidazol, **el cual corresponde al proceso de fabricación para obtener el compuesto de fórmula (I) reclamado, por lo que no es nuevo, el proceso de fabricación** para obtener el 5-metoxi-2-[[**(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil**]-tio]-1H-bencimidazol" (resaltado fuera de texto).

Antes de analizar la relevancia del documento señalado, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que la invención revelada en la presente

solicitud reside en la determinación completamente inesperada de que **gracias a la presencia de una cantidad de agua específica en el sistema solvente de la reacción, se obtiene una conversión más eficiente del pirimetil alcohol (Ia) en el Paso 1 de la reacción**, presentado así una serie de ventajas sobre el proceso revelado en la referencia citada para la fabricación del compuesto 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]-tio]-1H-bencimidazol, tal como ha sido expuesto a lo largo de las páginas 3 a 7 de la memoria descriptiva de la solicitud en estudio.

En efecto, en las líneas 11 a 16 de la página 3 de la presente invención se señala que "La secuencia de reacción según el Paso 1 y Paso 2 descrita anteriormente se realiza en un sistema de solvente. ***El sistema de solvente usado para la presente secuencia de reacción comprende un solvente orgánico inmiscible en agua, como hidrocarburos halogenados, alifáticos o aromáticos, o ésteres, por ejemplo, tolueno, acetato de etilo y cloruro de metileno, y una cantidad especificada de agua adicionada***", resaltando al final de dicha página 3 y al principio de la 4 que el solicitante ha "**encontrado que si aproximadamente 1% o más de pirimetil alcohol (Ia) se deja en la mezcla de reacción, este componente tiene un efecto adverso tanto en la inversión y la enantioselectividad lograda en la oxidación asimétrica de pimetazol en esomeprazol**".

Es por la anterior razón que "***La presente invención es una mejora de los dos primeros pasos del proceso descrito en WO 97/22603***" (líneas 4 y 5 de la página 4 de la descripción), toda vez que "provee una mejora asociada con el Paso 1 en la fabricación de pimetazol, **mediante una conversión más completa y rendimiento reproducible de pirimetil alcohol (Ia) y pirimetil cloruro (Ib) respectivamente. El efecto ventajoso del agua presente durante la reacción de deshidroxilación de cloro, Paso 1**, es sorprendentemente cómo **este tipo de agentes deshidroxilantes de cloro, están indicados como incompatibles con agua**, i.e., el tionil cloruro reacciona violentamente con agua y el exceso de tionil cloruro es usualmente hidrolizado después de una reacción mediante la adición de agua" (último párrafo de la página 5 de la descripción).

En este sentido, el solicitante ha señalado en forma clara al final del primer párrafo de la página 6 de la memoria descriptiva que "***Sorprendentemente, se ha mostrado que la presencia de una cantidad especificada de agua reduce la cantidad de pirimetil alcohol (Ia) remanente, i.e., la conversión de pirimetil alcohol (Ia) según el paso 1 es más completa. Una pequeña cantidad de agua presente en la mezcla de reacción conduce a una mejor conversión, y un uso más eficiente de pirimetil alcohol (Ia), y un producto de alto rendimiento y alta pureza***", lo cual es de significativa importancia toda vez que "***Se ha encontrado que trazas de pirimetil alcohol (Ia) tiene efectos desventajosos en la oxidación del pimetazol (I) a omeprazol y especialmente luego, en la oxidación asimétrica de***

pirmetazol (I) a esomeprazol" (comienzo del tercer párrafo de la página 6 de la descripción), por lo que **"La presencia de agua en la reacción de deshidroxilación de cloro, Paso 1, es de gran importancia para obtener pirmetil cloruro (Ib) y así, pirmetazol (I) en alto rendimiento y con una alta pureza, sin ningún requerimiento de aislamiento o purificación"** (comienzo del cuarto párrafo de la página 6 de la descripción).

Finalmente, en las líneas 1 a 10 de la página 7 de la descripción de la presente invención, el solicitante ha expuesto que **"La adición de agua durante el proceso también se puede usar como una forma de re-iniciar una reacción incompleta para mejorar el rendimiento y pureza del producto. La presente invención provee un uso más eficiente del agente deshidroxilante de cloro."**

Adicionalmente, **la presencia de agua en el Paso 1 provee un proceso más seguro y más robusto, en la medida en que también reduce los diferentes riesgos conectados con este tipo de reacciones, i.e., tales como acumulación de tionil cloruro o intermediarios de reacción reactivos. Así, evitar el riesgo de que ocurra una última reacción exotérmica rápida"**, señalando ventajas adicionales del proceso reivindicado debido a la presencia de agua en el sistema solvente empleado en la reacción.

Ahora bien, de conformidad con las enseñanzas contenidas en el documento citado, es completamente claro que allí **no se menciona, sugiere o revela de manera alguna la presencia de una cierta cantidad de agua en el sistema de solventes empleado en el paso 1** del proceso de reacción descrito en dicha referencia, ya que **por el contrario el sistema solvente empleado en D1 está constituido por un solvente orgánico inmiscible en agua y, opcionalmente, un co-solvente** que mejore las propiedades de solubilidad de los reactivos, **en donde dicho co-solvente corresponde a un alcohol de bajo peso molecular**, tal como se puede apreciar en el último párrafo de la página 5 y los dos primeros párrafos de la página 6 de dicha referencia, en donde se establece claramente lo siguiente:

"En el paso 1 el pirmetil alcohol reacciona con un exceso de cloruro de tionilo u otro agente clorante adecuado dando cloruros de alquilo, i.e. cloruro de pirmetilo. La reacción se realiza preferiblemente a temperatura ambiente y durante un periodo de aproximadamente 30 minutos. La reacción también puede desarrollarse a una temperatura de -5°C a 25°C.

La reacción se lleva a cabo en un sistema de solvente, el cual es utilizado a lo largo de la secuencia de reacción completa descrita en el esquema I, i.e. desde pirmetil alcohol hasta omeprazol. Tal sistema de solvente adecuado para el presente proceso comprende un solvente principal y opcionalmente uno o

más co-solventes. El solvente principal es preferiblemente inmiscible en agua, por ejemplo tetracloruro de carbono, 1,1,2-tricloroetano, cloroformo, cloruro de metileno o tolueno. Desde un punto de vista ambiental se prefiere específicamente al tolueno.

Además, el sistema de solvente puede comprender opcionalmente co-solvente(s) para mejorar/aumentar aún más la solubilidad de los reactivos o productos durante la secuencia de reacción completa. El sistema de solvente funcionará sin la adición de cualquier co-solvente, pero la adición de tal co-solvente mejorará la capacidad del proceso, i.e. el rendimiento por volumen. Los co-solvente preferidos son alcoholes y especialmente un alcohol inferior que comprenda de 1-4 átomos de carbono, cuya cadena de carbono puede ser ramificada o lineal" (resaltado fuera de texto).

De acuerdo con lo anterior, es completamente claro que en el proceso reivindicado en la presente solicitud hay una cantidad de agua específica que está presente durante el paso 1 de dicha reacción, siendo ésta una característica que no existe en el paso 1 del proceso de D1. Adicionalmente, de conformidad con la reivindicación 1 modificada, se ha precisado que esta cantidad de agua corresponde a un contenido que está por encima del punto de saturación del solvente orgánico empelado (seleccionado entre tolueno, acetato de etilo o cloruro de metileno), siendo ésta otra característica técnica más del proceso actualmente reivindicado que no se encuentra descrita o revelada dentro de la información proporcionada en D1.

Por lo tanto, se ha demostrado en forma contundente que el documento WO 97/22603 (D1) citado como estado de la técnica más cercano a la presente invención, no puede ser considerado como relevante para desvirtuar la Novedad de las reivindicaciones ahora modificadas, toda vez que el proceso revelado en dicha referencia no presenta **las mismas características técnicas del proceso de fabricación de 5-metoxi-2-[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]-tio]-1H-bencimidazol tal como han sido revelado** en la presente solicitud, con base en lo cual se puede afirmar que la invención en estudio efectivamente cumple con el requisito impuesto en el Artículo 16 de la Decisión Andina 486 de 2000.

6. Anexo me permito presentar:

(a) Recibo número 09-77,219, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y

(b) Copia del nuevo Capítulo Reivindicatorio que reemplaza al actualmente presentado, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

7. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar la solicitud a la luz las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

El Notario del Estado de...
personalmente a Alicia Lloreda Ricaurte
identificada (o) con el C.C. No. 39690713
profesional de abogado No. 53215
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella
(e) mismo en este escrito.
(Art. 64 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)
D.C. No. 39690713

ALICIA LLOREDA RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 77,219
FECHA : OCTUBRE 13 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-034761- -00005-0000

Fecha: 2009-10-23 17:32:13 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 9

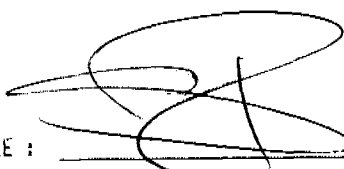
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	RECIBO DE CAJA			76955	13/10/2009	8,133,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	111,000.00
		TOTAL :	\$ 111,000.00

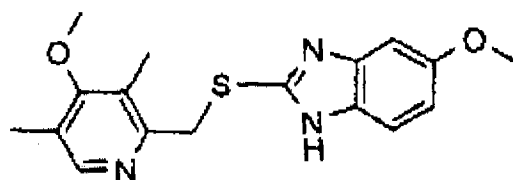
SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES:

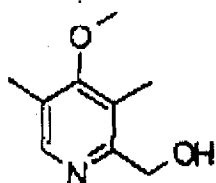
1. Un proceso para la fabricación de 5-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]-tio]-1H-bencimidazol de formula I



a partir de (4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil alcohol que comprende los siguientes pasos de reacción realizados en un orden consecutivo en un sistema de solvente principal, sin aislamiento de los intermediarios formados durante el proceso.

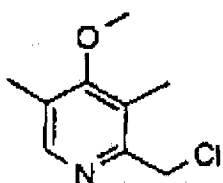
Paso 1:

La reacción de (4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil alcohol (pirmetil alcohol) de formula Ia



Ia

con un agente deshidroxilante de cloro, que produce (4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil cloruro (pirmetil cloruro) de formula Ib

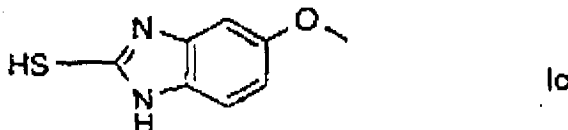


x HCl

Ib;

Paso 2:

La reacción de (4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil cloruro de formula Ib, preparado en el paso 1 anterior, con 2-mercapto-5-metoxibencimidazol (metmercazol) de formula Ic



en presencia de una base, produciendo 5-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazol (pirmetazol) de formula I, caracterizado en que el sistema solvente, común para la secuencia de reacción entera, comprende como solvente orgánico tolueno, acetato de etilo o cloruro de metileno, con una cantidad especificada de agua presente durante el Paso 1, estando dicha cantidad de agua por encima del punto de saturación del solvente orgánico adicionado.

2. Un proceso según la reivindicación 1, en donde el solvente orgánico es tolueno.
3. Un proceso según la reivindicación 1, en donde el solvente orgánico es acetato de etilo.
4. Un proceso según la reivindicación 1, caracterizado en que la cantidad especificada de agua está presente desde el inicio de la reacción según el Paso 1.
5. Un proceso según la reivindicación 1, caracterizado en que la cantidad especificada de agua es adicionada durante la carga del agente deshidroxilante de cloro en la reacción según el Paso 1.
6. Un proceso según la reivindicación 1, caracterizado en que la cantidad especificada de agua es adicionada después de la carga del agente deshidroxilante de cloro en la reacción según el Paso 1.

7. Un proceso según la reivindicación 1, caracterizado en que la cantidad especificada de agua es 0.3-5.0 mg/ml del solvente orgánico.
8. Un proceso según la reivindicación 1, caracterizado en que la cantidad especificada de agua es 1.0-5.5 mg/ml del solvente orgánico.
9. Un proceso según la reivindicación 1, caracterizado en que la cantidad especificada de agua es 1.0-2.4 mg/ml del solvente orgánico.
10. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado en que la reacción según en el Paso 1 se realiza a una temperatura entre -5°C y +45°C.
11. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado en que la temperatura está entre -5°C y +35°C.
12. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado en que la temperatura está entre +10°C y +35°C.
13. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado en que la temperatura está entre +25°C y +35°C.
14. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado en que el agente deshidroxilante de cloro es tionil cloruro.
15. 5-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]tio][-1H-bencimidazol (pirmetazol) preparado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.
16. El novedoso proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque una cantidad adicional de agua es añadida al solvente orgánico durante el paso 1 después del comienzo de la reacción.
17. El novedoso proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción en el paso 2 es realizada a una temperatura en el rango de entre +30°C y +60°C.

D1

72
17

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07D 401/12		A1	(11) International Publication Number: WO 97/22603
			(43) International Publication Date: 26 June 1997 (26.06.97)
(21) International Application Number: PCT/SE96/01603		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) International Filing Date: 5 December 1996 (05.12.96)		Published With international search report.	
(30) Priority Data: 9504503-5 15 December 1995 (15.12.95) SE			
(71) Applicant (for all designated States except US): ASTRA AKTIEBOLAG [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).			
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): GUSTAVSSON, Anders [SE/SE]; Fruktvägen 52, S-155 31 Nykvarn (SE). KÄLLSTRÖM, Åke [SE/SE]; Rönnbärsvägen 3, S-152 52 Södertälje (SE).			
(74) Agent: ASTRA AKTIEBOLAG; Patent Dept., S-151 85 Södertälje (SE).			
(54) Title: METHOD FOR THE SYNTHESIS OF A BENZIMIDAZOLE COMPOUND			
(57) Abstract A process for the manufacture of omeprazole from pyrimethyl alcohol via pyrimethyl chloride and pyrimetazole characterized in that the whole reaction sequence is carried out without any isolation or purification of intermediates. Further that the reaction is carried out in a main solvent system common for the whole reaction sequence and inert to the reactants formed during the process and used in the process. The process according to the present invention may also include an additional purification step.			

73
23

The formed pyrmethyl chloride in toluene was mixed with an alkaline aqueous solution of 18.0 g (0.10 mol) metmercazole. The reaction was performed in the presence of 0.9 g tetrabutylammonium bromide at 40°C during a couple of hours. The two phases were separated and the aqueous phase was extracted with toluene. Ethanol was added to improve the solubility of the resulting product before the solution was cooled to ambient temperature.

24.4 g (0.10 mol) *Meta*-chloroperoxybenzoic acid in 42 mL toluene and 10 mL ethanol were charged to a two phase system prepared from the obtained pyrimetazole toluene solution, and potassium bicarbonate (13.8 g) in water (120 mL). The oxidation was performed between 0°C and room temperature. The product was extracted into an alkaline aqueous phase by the addition of sodium hydroxide. The two phases were separated and the organic phase was washed with water. Omeprazole was precipitated by lowering the pH of the solution to approximately 9 at ambient temperature. Omeprazole was isolated, washed, and dried. The overall yield was approximately 77%.

Additional purification of omeprazole.

Example 3

20.0 g (0.0579 moles) of omeprazole, prepared according to example 1, 125 mL of methanol and 54 mL of water were mixed at ambient temperature.

The product was dissolved at an alkaline pH by addition of sodium hydroxide. The solution was filtered and cooled to approximately 0°C.

The product was precipitated by addition of diluted acetic acid, filtered and washed with water/methanol, and thereafter dried. Omeprazole was obtained in a yield of 90 %.

34
34Example 4

11.2 g (0.0324 moles) of omeprazole, prepared according to example 1, 69 mL of
5 methanol, 34 mL of methylene chloride and 0.3 mL of ammonia were mixed at ambient
temperature and the obtained solution was filtered.

The product was precipitated by evaporation of methylene chloride under reduced pressure.

10 0.3 mL of ammonia was added and the slurry was cooled to 0°C.

The product was filtered, washed with methanol containing approximately 1% v/v of
ammonia, and dried. Omeprazole was obtained in a yield of 90 %.

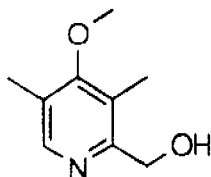
15

With respect to the environmental point of view, the best way to carry out one aspect of the
present invention is according to the process described in Example 2.

CLAIMS.

1. A process for the manufacture of 5-methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulphonyl]-1H-benzimidazole from (4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-
5 methyl alcohol comprising the following reaction steps

Step 1:



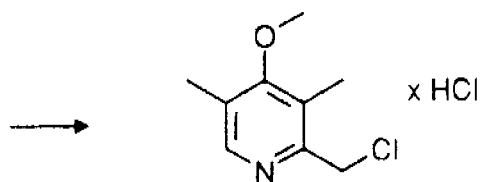
(4-Methoxy-3,5-dimethyl-
2-pyridinyl)methyl alcohol

(Pyrmethyl alcohol)

+

SOCl_2 (or another suitable chlorinating agent)

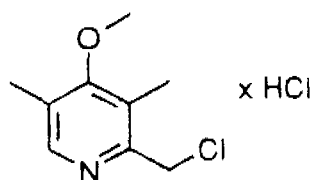
10



(4-Methoxy-3,5-dimethyl-
2-pyridinyl)methyl chloride

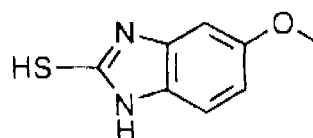
(Pyrmethyl chloride)

Step 2:



(4-Methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl chloride

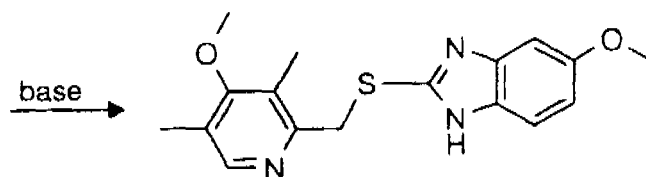
(Pyrmethyl chloride)



2-Mercapto-5-methoxybenzimidazole

(Metmercazole)

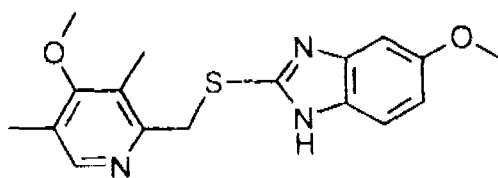
5



5-Methoxy-2(((4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl)-thio)-1H-benzimidazole

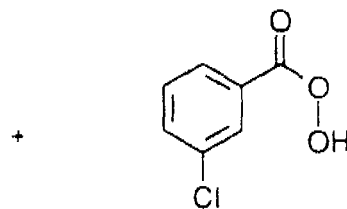
(Pyrmatazole)

Step 3:



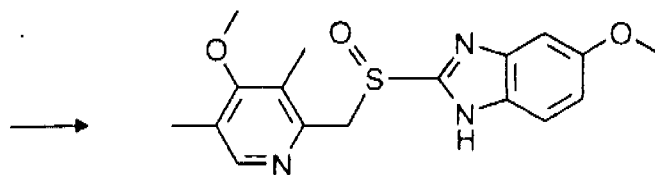
5-Methoxy-2(((4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl)-thio)-1H-benzimidazole

(Pyrmatazole)



m-Chloroperoxybenzoic acid

10



5-Methoxy-2(((4-methoxy-
3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-
methyl)sulfinyl)-1H-
benzimidazole

(Omeprazole)

characterized in that the reaction steps are carried out in a consecutive order without
isolation of the intermediates formed during the process using one main solvent system
5 common for the whole reaction sequence.

2. A process according to claim 1, characterized in that the solvent system comprises
a main solvent and optionally one or more co-solvents.

10

3. A process according to claim 2, characterized in that the main solvent is methylene
chloride.

4. A process according to claim 2, characterized in that the main solvent is toluene.

15

5. A process according to claim 2, characterized in that the co-solvent is an alcohol.

6. A process according to claim 1, characterized in that step 1 is carried out at a
temperature between -5°C to 25°C.

20

7. A process according to claim 1, characterized in that step 2 is carried out with a
phase transfer catalyst.

78
98

8. A process according to claim 7, characterized in that the phase transfer catalyst is tetrabutylammonium bromide.

9. A process according to claim 1, characterized in that step 2 is carried out at a
5 temperature between 30°C to 60°C.

10. A process according to anyone of the proceeding claims wherein the resulting 5-methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulphinyl]-1H-benzimidazole is further purified in a purification step.

10

11. A process according to claim 10, characterized in that the purification step involves crystallization from one or several organic solvents.

12. A process according to claim 10, characterized in that the purification step involves
15 precipitation from alkaline water by lowering the pH through addition of an acid or an alkyl formate.

13. A pharmaceutical preparation comprising 5-methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulphinyl]-1H-benzimidazole and a pharmaceutically acceptable carrier
20 or diluent characterized in that the 5-methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulphinyl]-1H-benzimidazole is prepared by a process according to one of the claims 1-12.

14. 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulphinyl]-1H-benzimidazole prepared by a process according to one of claims 1-12.

D2

79
19

US005391752A

United States Patent [19]

Hoerrner et al.

[11] **Patent Number:** 5,391,752[45] **Date of Patent:** Feb. 21, 1995[54] **PROCESS FOR THE PREPARATION OF ANTIULCER AGENTS**[75] **Inventors:** Robert S. Hoerrner, Scotch Plains; Joel J. Friedman, East Brunswick, both of N.J.; Joseph S. Amato, Brooklyn, N.Y.; Thomas M. Liu; Ichiro Shinkai, both of Westfield, N.J.; Leonard M. Weinstock, Hilton Head, S.C.[73] **Assignee:** Merck & Co., Inc., Rahway, N.J.[21] **Appl. No.:** 22,804[22] **Filed:** Feb. 22, 1993**Related U.S. Application Data**

[63] Continuation of Ser. No. 777,873, Oct. 15, 1991, abandoned, which is a continuation-in-part of Ser. No. 764,564, Sep. 20, 1991, abandoned.

[51] **Int. Cl.⁶** C07D 401/12[52] **U.S. Cl.** 546/271; 546/256; 546/118; 544/58.2[58] **Field of Search** 546/271[56] **References Cited****U.S. PATENT DOCUMENTS**

4,255,431	3/1981	Junggren et al.	546/271
4,483,781	11/1984	Hartman	514/432
4,689,333	8/1987	Nohara et al.	514/338
4,808,596	2/1989	Matsuishi et al.	514/303
4,866,174	9/1989	Lamsa	544/323
5,100,913	3/1992	Samreth et al.	352/186.42

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0174726	3/1986	European Pat. Off. ...	C07D 401/12
0240158	10/1987	European Pat. Off. ...	C07D 401/12
0268956	6/1988	European Pat. Off. ...	C07D 401/12

0298440	1/1989	European Pat. Off. .	
0302720	2/1989	European Pat. Off. ...	C07D 401/12
61-178919	8/1986	Japan .	

OTHER PUBLICATIONS

Kubo et al., Synthesis of 2-[[[4-Fluoro alkoxy-2-pyridyl) methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazoles, Chem. Pharm. Bull., 38, 2853 (1990).

Meladinis et al., Synthesis and Structure of a New Chiral Oxaziridine, Zeitsch. FurNatu-forsch., Sec. B-A, 44, 1453 (1989).

P. Brougham et al., Synthesis, 1015 (1987).

A. B. Holmes et al., Synlett, 47 (1991).

S. H. Kang and W. J. Kim, Tetrahedron Lett., 30, 5915 (1989).

L. H. Klemm et al., J. Heterocyclic Chem., 27, 1537 (1990).

K. Kubo et al., Chem. Pharm. Bull, 38, 2853 (1990).

V. Meladinis et al., Zeitsch Fur Naturforsch. Sec. B-A, 44, 1453 (1989).

Primary Examiner—Jane T. Fan*Attorney, Agent, or Firm*—Catherine A. Dolan; David A. Muthard; Paul D. Matukaitis[57] **ABSTRACT**

Anti-ulcer agents having a methylsulfinyl bridge between a substituted pyridine moiety and a substituted benzimidazole moiety are prepared by oxidizing the corresponding compounds, having a methylthio bridge, with magnesium monoperoxyphthalate in a suitable solvent. The reaction may be run in an aromatic hydrocarbon solvent, wherein the product may crystallize out of the reaction solution and may be directly isolated by filtration.

8 Claims, No Drawings

PROCESS FOR THE PREPARATION OF ANTIULCER AGENTS

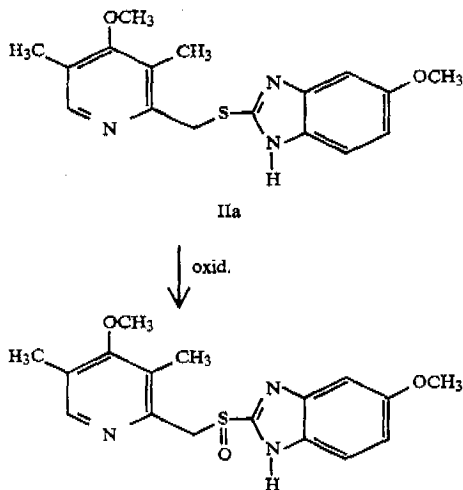
RELATED APPLICATION

This is a continuation of application Ser. No. 07/777,873, filed on Oct. 15, 1991, now abandoned which is a continuation-in-part of application Ser. No. 764,564, filed Sep. 20, 1991, now abandoned.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Omeprazole is a known gastric proton-pump inhibitor (Merck Index II, 6800 and references cited therein). Other related compounds, all having the substituted 2-(2-pyridylmethylsulfinyl) benzimidazole or imidazopyridine structure, have been disclosed (see for example: U.S. Pat. No. 4,689,333; 4,808,596; E.P.O. Application Nos. 0 174 726, 0 240 158, 0 268 956, 0 302 720; Jap. Application Nos. H2-49774 and S61-178919; and Chem. Pharm. Bull. 38, 2853 (1990)).

Synthetic preparations of omeprazole and related compounds typically involve multistep syntheses of which the last step is the oxidation of a sulfide, for example pyrimetazole, which has the formula IIa, to the corresponding sulfoxide, for example omeprazole, which has the formula Ia.



Suitable oxidizing agents previously disclosed in the art for preparing these types of compounds include peroxides, such as hydrogen peroxide, m-chloroperbenzoic acid (MCPBA), perbenzoic acid and peracetic acid (see E.P.O. Application No. 0 240 158), hypohalite salts, such as sodium hypochlorite (see EP-0 268 956), iodosobenzene, 3-methyliodosobenzene (see Spanish Application No. ES540,147), and other well-known oxidizing agents (see U.S. Pat. No. 4,255,431). The most preferred oxidizing agent is usually m-chloroperbenzoic acid. Suitable solvents previously disclosed include dichloromethane, chloroform, benzene, toluene, methanol, ethanol and the like. The preferred solvent is usually dichloromethane, an environmentally harmful halogenated solvent. All of the references noted above describe isolation of the sulfoxide by extraction into an organic solvent.

More recently E.P.O. 302 720 discloses oxidation of this type of sulfide which utilizes aqueous hydrogen peroxide in the presence of a vanadium compound which acts as a catalyst. This reference discloses that

oxidation under these conditions results in higher yields of the desired sulfoxide, less N-oxide by-products and, in some cases, isolation of the product directly from the reaction mixture by filtration. Vanadium compounds are known to be highly toxic.

P. Brougham et al. (*Synthesis*, 1015 (1987)) have disclosed that magnesium monoperoxyphthalate (MMPP) is a useful oxidizing agent which may be substituted for MCPBA in a variety of oxidative synthetic applications. The main advantages which were noted are the lower cost and reduced hazard of MMPP relative to MCPBA. However, it has been disclosed that replacement of MCPBA with MMPP may provide products that are distinctly different than the products obtained when the oxidizing agent is MCPBA. (See for example: A.B. Holmes et al., *Synthetic Letters*, 47 (1991) and V. Meladinis et al., *Z. Naturforsch. Sect. B, Chem. Sci.* 44, 1453 (1989)). MMPP is described as being soluble in water and low-molecular-weight alcohols, but is negligibly soluble in chloroform. The use of toluene as a solvent or co-solvent in an MMPP oxidation has not been previously described.

It is the object of the instant invention to provide a novel process for the preparation of anti-ulcer agents having a methylsulfinyl bridge from the corresponding compounds having a methylthio bridge.

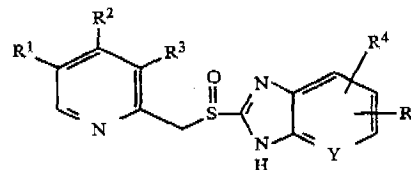
It is also the object of the instant invention to provide a process for the preparation of such anti-ulcer agents which utilizes an oxidizing agent which is economically improved over, substantially free from hazards associated with and free from toxic components associated with previously described oxidizing agents in analogous processes.

It is also the object of the instant invention to provide a process for the preparation of such anti-ulcer agents which utilizes a solvent system free from environmentally harmful halogenated solvents.

It is further the object of the instant invention to provide a process for the preparation of omeprazole wherein the crude omeprazole is isolated by filtration of the reaction mixture thereby eliminating the need of a more expensive and time consuming extractive isolation procedure.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a novel process for the preparation of a compound of the Formula I:



wherein

R¹ and R³ are independently selected from:

- hydrogen,
- C₁-C₈-alkyl,
- C₃-C₈-cycloalkyl,
- C₂-C₈-fluoroalkyl, and
- C₁-C₈-alkyloxy;

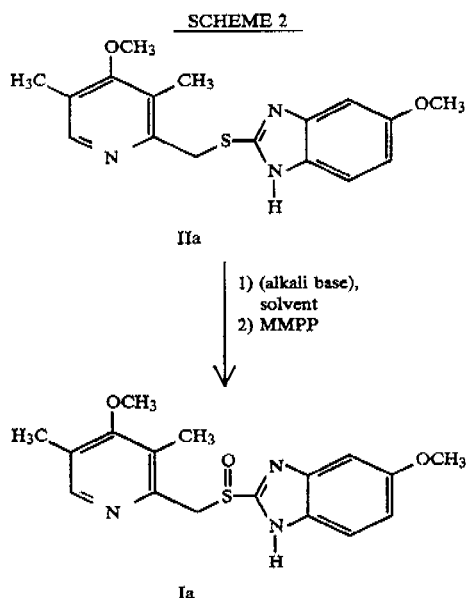
R² is selected from:

- hydrogen,
- C₁-C₈-alkyl,

pounds are described in the followed patents and publications: U.S. Pat. Nos. 4,255,431; 4,689,333; 4,808,596; E.P.O. Application No. 0 074 341, 0 268 956, 0 302 720, 0 174 726, Spanish Appl. Nos. ES550070 and ES534275; Jap. Application Nos. H2-49774 and S61-178919; and *Chem. Pharm Bull.*, 38, 2853 (1990).

In words relative to the equation the suitably substituted 2-(2-pyridylmethylthio)-benzimidazole II, such as 2-[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-pyrid-2-yl]methylthio]benzimidazole; 2-[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]methylthio]benzimidazole; 2-[[2-(3,5-dimethyl) pyridylmethylthio]-5-cyclopropylmethoxy]benzimidazole and the like, in a suitable solvent, such as ethanol/water mixture, ethanol/toluene/water mixture and the like, is optionally treated with a suitable alkali base, such as potassium carbonate, sodium carbonate, sodium bicarbonate and the like. This solution, which may be alkaline, is then treated with magnesium monoperoxyphthalate, which may be added neat or added in a solution with a suitable solvent, such as ethanol, water, water/ethanol/toluene mixture and the like. The reaction is stirred until analytical chromatography indicates that the starting thio compound II has been converted to the sulfoxide compound I. The product may then be isolated by vacuum evaporation of the solvent followed by extractive workup or by filtration if the product precipitates out of the reaction mixture. The product may subsequently be purified by chromatography or recrystallization.

The following synthetic Scheme 2 illustrates reaction sequences in which the process of the instant invention is employed to prepare omeprazole. It is understood that the scheme is meant to be illustrative and is not limiting.



In words relative to the equation, pyrimetazole IIa in a suitable solvent, such as ethanol/water mixture, ethanol/toluene/water mixture and the like is optionally treated with a suitable alkali base, such as potassium carbonate, sodium carbonate, sodium bicarbonate and the like. The solution is then treated with magnesium monoperoxyphthalate, which may be added neat or added in a solution with a suitable solvent, such as ethanol, water, water/ethanol/toluene mixture and the like.

The reaction mixture is stirred until analytical chromatography indicates that the pyrimetazole has been converted to omeprazole. The crude omeprazole may then be isolated by vacuum evaporation of the solvent followed by extractive workup. Alternatively, the product may crystallize out of the reaction mixture, especially if a suitable solvent, such as toluene/ethanol/water mixture and the like, is employed. When such crystallization occurs the crude omeprazole may be isolated by filtration.

The crude omeprazole may then be recrystallized or dissolved in strong base, decolorized and reprecipitated by reducing the pH to 9.

The invention is further defined by reference to the following examples, which are intended to be illustrative and not limiting. All temperatures are in degrees Celsius.

EXAMPLE 1

A solution of crude pyrimetazole (34.26g, 0.1041 mole) in 330 mL of 11:2; toluene/ethanol under nitrogen was treated with a solution of potassium bicarbonate (15.62 g, 0.1562 mol) in 75 mL of water and then cooled to -5° to 0° C. A solution of MMPP (37.26 g, 0.625 mol) in 150 mL of water was added dropwise to the solution over 1.5 hours while maintaining the bath temperature at between -5° to 0° C. After approximately 75% of the MMPP solution had been added the product omeprazole began to precipitate out of solution as a white solid. After the MMPP solution was completely added the reaction mixture was stirred for an additional 30 minutes. The pH of the reaction mixture was approximately 7.0 at the end of the MMPP solution addition and approximately 7.8 at the end of the additional 30 mins. The crude reaction mixture was filtered and the solid was washed with 50 mL of water and 30 mL of chilled isopropanol. The crude solid was dried under vacuum to provide 31.6 g of omeprazole (88% yield).

EXAMPLE 2

A mixture of pyrimetazole (0.112 mole) and potassium bicarbonate (0.145 mole) in 100 mL of water and approximately 250 mL of a 4:1; toluene: ethanol mixture was cooled to -5° to -9° C. with stirring. A solution of MMPP (0.67 mol) in 170 mL of water was added dropwise over a 2 hour period. After the MMPP solution was completely added a solution of sodium sulfite (2.2g) in 10 mL of water was added and the mixture was stirred for 15 minutes. The reaction mixture temperature was allowed to warm to 0° C. during this period. The slurry was then diluted with 200 mL of water and 50 mL of methanol and the pH of the slurry was adjusted to 9.1 by addition of 50% aqueous sodium hydroxide. The slurry was aged at 0° to 5° C. for 1 hour and then was filtered. The solid was washed with 50 mL of water and 40 mL cold methanol. Drying of the solid provided 31.3 g of crude omeprazole (81% yield).

EXAMPLE 3

To a solution of 3.44 g of pyrimetazole (10.5 mmol) in 30 mL of 9:1 v/v methanol/water at -10° C. was added dropwise a solution of 3.10 g of MMPP in 30 mL of 9:1 v/v methanol/water over a 10 minute period. The reaction mixture was stirred at -10° C. for 35 minutes then poured into a mixture of 100 mL of saturated aqueous sodium bicarbonate and 40 mL of methy-

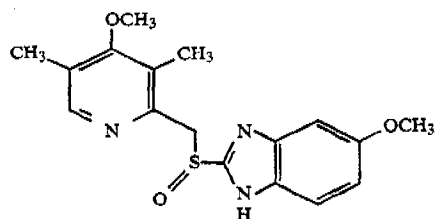
lene chloride. The layers were separated and the aqueous layer was extracted 3 times with methylene chloride. The combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated under vacuum and the residue was slurried in EtOAc and the slurry stirred for 10 minutes. The solid was collected and then dried to provide 3.31 g of omeprazole (92% yield). LC analysis showed that the product was 99.5% pure.

EXAMPLE 4

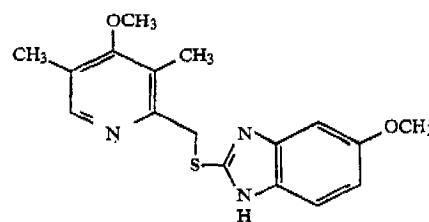
A mixture of pyrimetazole (0.108 mole) and potassium bicarbonate (0.13 moles) in 115 mL of water and 180 mL of methylene chloride was cooled to 0° C. to 4° C. while being stirred. A solution of MCPBA (0.108 moles, 72% pure) in 51 mL of methylene chloride and 13.3 mL of ethanol was added dropwise over 3 hours while the temperature was maintained between 2° to 4° C. After the addition was complete the reaction mixture was stirred an additional 0.5 hour and analyzed by HPLC to ascertain the extent of conversion. The reaction mixture was then diluted with 115 mL of cold water, and the pH was adjusted to 13-13.5 with approximately 15 mL of 50% aqueous sodium hydroxide (NaOH) while the reaction temperature was maintained between 2° to 5° C. The reaction mixture was then stirred an additional 15 minutes and the layers were separated. The organic layer was extracted with pH 13.5 NaOH in water. The basic aqueous phases were combined and treated with approximately 12 mL of methyl formate which was added over a 4 hour period. When the reaction mixture pH reached approximately 10.8, the reaction mixture was seeded with omeprazole. When the methylformate addition was complete the product was collected by filtration and rinsed with water and methanol. Drying provided 32.2 g of crude omeprazole (86% yield).

What is claimed is:

1. A process for the preparation of omeprazole, having the formula Ia:



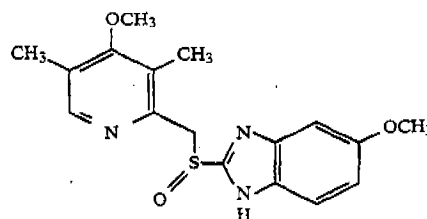
which comprises the step of treating the mixture of pyrimetazole, having the formula IIa:



IIa

in a solvent; cooled to 0° C. or below with magnesium monoperoxyphthalate, in an amount sufficient to convert pyrimetazole to omeprazole.

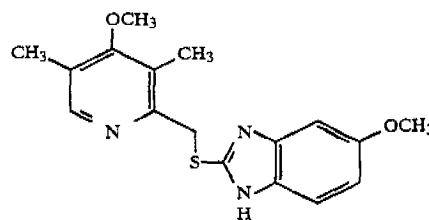
2. A process for the preparation of omeprazole, having the formula Ia:



Ia

which comprises the steps of:

a) treating the mixture of pyrimetazole, having the formula IIa:



IIa

in a solvent cooled to 0° C. or below, which comprises toluene;

with magnesium monoperoxyphthalate, in an amount sufficient to convert pyrimetazole to omeprazole; and

b) isolating the compound omeprazole by filtration.

3. The process of claim 1 wherein the solvent comprises toluene.

4. The process of claim 3 wherein the solvent comprises toluene, a low molecular weight alcohol and water.

5. The process of claim 3 which further comprises the step of isolating the compound omeprazole by filtration.

6. The process of claim 1 which further comprises a step of treating the mixture of pyrimetazole with an alkali base prior to the step of treating the mixture with magnesium monoperoxyphthalate.

7. The process of claim 6 wherein the alkali base is selected from potassium bicarbonate and sodium bicarbonate.

8. The process of claim 6 which further comprises the step of isolating the compound omeprazole by filtration.

* * * * *

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO	Radicación	05-034761
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	16

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/SE2003/001602

Fecha de Presentación Internal. Octubre 15 de 2003

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- | | | | |
|------|----------------------------|--|-----------------------------|
| 1.1. | Descripción: | Folios: 27 a 35 | como se radicó inicialmente |
| 1.2. | Reivindicaciones: | Folios: 36 a 38 | como se radicó inicialmente |
| | | Folios: 47 a 50 | modificadas |
| | | Folios: 69 a 71 | modificadas |
| 1.3. | Prioridad: | SE 0203092-2 del 18 de Octubre de 2002 | |
| 1.4. | Respuesta del solicitante: | A Primer Art. 45 | Folios: 63 a 71 |

2. Objeto de la invención

Título: "METODO PARA LA SINTESIS DE UN COMPUESTO DE BENCIMIDAZOL"

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

- Reivindicaciones 1 a 17: Proceso para la fabricación de 5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]-tio]-1H-bencimidazol.

El problema planteado en la presente solicitud es la necesidad de proveer un proceso mejorado y más eficiente para la síntesis de 5-metoxi-2-(((4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil)-tio)-1H-bencimidazol (pirmetazol (omeprazol)) usado en

la fabricación de 5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]-tio]-1H-bencimidazol (esomeprazol), el cual presente un rendimiento mayor y mejor pureza.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un proceso para la síntesis de 5-metoxi-2-(((4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil)-tio)-1H-bencimidazol.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la IPC: A61K 31/4184

3. De la solicitud de Patente

3.1 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- La Reivindicación 1; en el paso 2 dice: "...con una cantidad específica de agua presente en el paso 1...", lo cual no se encuentra en el paso 1; por lo tanto no esta acorde a lo dicho por el señor solicitante.

El uso del acetato de etilo o cloruro de metileno no se encuentran soportados de manera suficiente en el capítulo descriptivo, ya que a través de los ejemplos presentados solo se muestra el uso del tolueno; realizar la aclaración pertinente.

- Las Reivindicaciones 1, 4 a 7 y 16; aducen el uso del agua en el paso 1, la cual no se encuentra en el mismo; por lo tanto las mismas no se aceptan.
- Las Reivindicaciones 10 a 13 y 17; mencionan datos de temperatura usados en el paso 1 de la reivindicación 1; las mismas no se encuentran allí; por lo tanto estas no se aceptan y además no se encuentran soportadas de manera suficiente en el capítulo descriptivo.

Por lo anteriormente expuesto, es preciso requerir al interesado para que señale el alcance de su invención.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: Octubre 18 de 2002

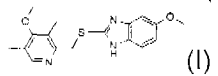
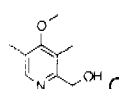
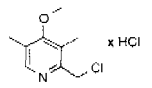
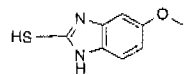
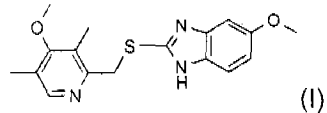
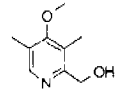
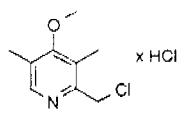
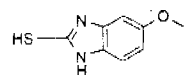
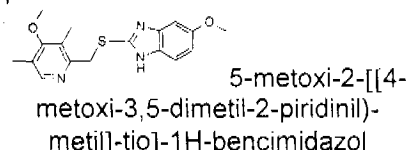
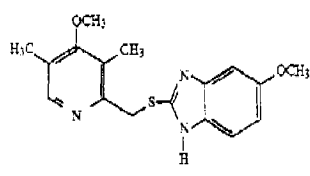
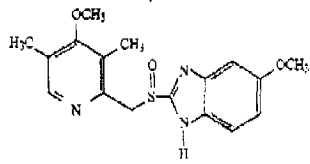
Teniendo en cuenta la fecha indicada se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud;

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 97/22603	METHOD FOR THE SYNTHESIS OF A BENZIMIDAZOLE COMPOUND	Junio 26 de 1997
D2	US 5,391,752	PROCESS FOR THE PREPARATION OF ANTIULCER AGENTS	Febrero 21 de 1995

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1 Nivel Inventivo (artículo 18 D486)

- Reivindicación 1: Proceso para la fabricación de 5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]-tio]-1H-bencimidazol.

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 04-034761	D1 = WO 97/22603	D2 = US 5,391,752
Proceso para la fabricación de 5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]-tio]-1H-bencimidazol de fórmula (I):  (I) Que comprende los siguientes pasos: (1) La reacción de (4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil alcohol (pirmetil alcohol) de fórmula la  Con un agente deshidroxilante de cloro, que produce 4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil cloruro (pirmetil cloruro) de fórmula lb  (2) Reacción del compuesto lb, con 2-mercapto-5-metoxibencimidazol (metmercazol) de fórmula lc  En presencia de una base, produciendo  (I) Caracterizada en que el sistema solvente, común para la secuencia de la reacción entera, comprende un solvente orgánico inmiscible en agua, como tolueno. Teniendo en cuenta que en el paso (1) se realiza en presencia de agua	Proceso para la elaboración de 5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]-sulfinil]-1H-bencimidazol a partir de: (1) La reacción de (4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil alcohol (pirmetil alcohol) de fórmula:  + SOCl2 (u otro agente de cloración apropiado), para obtener 4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil cloruro (pirmetil cloruro):  (2) Reacción del compuesto de la etapa 1, con 2-mercapto-5-metoxibencimidazol (metmercazol) de fórmula:  En presencia de una base, produciendo  5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]-tio]-1H-bencimidazol Caracterizada porque las etapas de reacción se llevan a cabo en un orden consecutivo sin aislamiento de los intermediarios formados durante el proceso usando un sistema solvente principal común para toda la secuencia de la reacción; en donde el sistema solvente comprende un solvente orgánico (tolueno). Págs. 9 a 14 de Documento	Procedimiento para la elaboración de Omeprazol (5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]-sulfinil]-1H-bencimidazol):  IIa 1) (alkali base), solvent 2) MMPP  Ia - Se trata el compuesto IIa con un disolvente adecuado (tolueno/etanol) - Con una cantidad específica de agua - Se añade un agente oxidante como el monoperoxifalato de magnesio (MMPP) el cual es soluble en agua y alcoholes de bajo peso molecular Columnas 1, 7, 8 y 9 del Documento.

Proceso para la fabricación de 5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]-tio]-1H-bencimidazol (Reivindicación 1):

El estado de la técnica más cercano es D1, ya que divulga un proceso para la elaboración de 5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]-sulfinil]-1H-bencimidazol, tal como se muestra en la tabla comparativa anterior, proceso que elimina tiempo, haciéndolo más efectivo.

La solicitud se diferencia de D1, en el uso específico del agua en el paso 1.

El efecto técnico que logra la diferencia (uso del agua en paso 1), es obtener un mayor rendimiento y pureza en la elaboración del omeprazol; por el uso del agua en el paso 1 del proceso reivindicado.

Así, el Problema Técnico Objetivo de esta solicitud, que está relacionado con la necesidad de proveer un proceso mejorado y más eficiente para la síntesis del omeprazol, usado en la fabricación del esomeprazol.

No obstante, D2 ya divulga un procedimiento para obtener el omeprazol, en el cual desde el paso No. 1 se utiliza agua como co-solvente mejorando la solubilidad de los reactivos, capacidad del proceso y rendimiento (columna 9, rendimiento del 99.5%)

Por tal razón, la solicitud como esta reivindicada se considera obvia, porque un experto que se enfrentado a proveer un proceso mejorado y más eficiente para la síntesis del omeprazol; utilizaría las enseñanzas de D2 para combinarlas en el proceso divulgado en D1; y llegar así al proceso reivindicado. Por tanto la mejora en el rendimiento de obtención y pureza del omeprazol, era de esperarse. Así, el proceso para la fabricación del omeprazol reivindicado no tiene Nivel Inventivo.

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

En folios 63 a 71, el solicitante da respuesta al concepto técnico No. 2124, así:

- En relación al capítulo reivindicatorio evaluado, realiza cambio relacionados con las objeciones presentadas. Se acepta el nuevo capítulo reivindicatorio (folios 70 a 71).

NOVEDAD:

Con base al concepto técnico No. 2124, la invención carece de Novedad a la luz de las enseñanzas del documento D1 = WO 97/22603. Al respecto, el solicitante dice, que:

- ✓ "Gracias a la presencia de una cantidad de agua específica en el sistema solvente de la reacción, se obtiene una conversión más eficiente del pimertil alcohol (Ia) en el paso 1 de la reacción"
- ✓ "La presencia de agua en la reacción de deshidroxilación de cloro, paso 1, es de gran importancia para obtener pimeril cloruro (Ib), y así, pimeritazol (I) en alto rendimiento y con una alta pureza"

- ✓ "La adición de agua durante el proceso, se puede usar como una forma de re-iniciar una reacción incompleta para mejorar el rendimiento y la pureza del producto"
- ✓ "D1 no sugiere ni revela la presencia de agua en el sistema de solventes del paso 1"

SIC: Con respecto a lo argumentado por el solicitante el proceso para la fabricación de 5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]-tio]-1H-bencimidazol es nuevo, ya que presenta como paso novedoso la adición de agua en el sistema solvente de la reacción; además presenta un mayor rendimiento y pureza del producto. Como lo dice el solicitante D1, no revela ni sugiere la presencia de agua en el sistema de solventes. De acuerdo con el nuevo capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, esta oficina realiza un nuevo análisis de patentabilidad, el cual se encuentra detallado en el punto cuatro (4) del presente concepto.

7. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 97/22603	1 a 17	Nivel Inventivo
D2	US 5,391,752	1 a 17	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto (5), del título primero de la circular única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

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

7 de mayo de 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 2392	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202080
---------------------------	---