

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá D.C.,

Abogado **ÁLVARO CORREA ORDOÑEZ**

ASUNTO Radicación 07 116 466
 Trámite 011
 Evento 378
 Actuación 411
 Oficio
 Folios 19

06015

Patente de Invención

Patente de Modelo de Utilidad

Vía Nacional

Vía PCT (Fase Nacional)

Capítulo I

Capítulo II

No. Solicitud Internacional

PCT/US2006/016340

Fecha de Presentación Internacional

28/Abril/2006

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 comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 45 a 106	02/Noviembre/2007
Reivindicaciones:	Folios 107 a.115	02/Noviembre/2007
Prioridad:	US 60/678,264	06/Mayo/2005

2. Análisis de la Prioridad

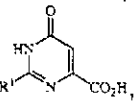
Se acepta la reivindicación de Prioridad porque: esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

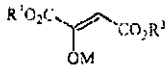
3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Método para la preparación de ácidos 1,6-dihidro-6-oxo-4-pirimidinacarboxílicos opcionalmente sustituido".

El problema planteado en esta solicitud es proporcionar nuevos métodos para la preparación de ácidos 1,6-dihidro-6-oxo-4-pirimidinacarboxílicos opcionalmente 2-sustituidos, donde se proporcione alta eficiencia, producciones más altas, confiabilidad y un bajo costo.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un método para preparar un compuesto de ácido 1,6-dihidro-6-oxo-4-pirimidinacarboxílico de

la fórmula 1  que comprende los pasos de: (1) poner en contacto un

mezcla de (a) un compuesto de fórmula 2a  (b) un alcohol y (c) una

Expediente 07 116 466 1er Art 45

mezcla de agua y base, donde la solución resultante comprende un compuesto de fórmula 2b

$$\text{MO}_2\text{C}=\text{C}(\text{OM})\text{CO}_2\text{R}^1 \quad (2)$$

de fórmula 3

$$\text{R}^2-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$$

y una segunda base y (3) agregar un ácido para formar el compuesto de fórmula 1.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C 07 D 239/28 // A 61 K 31/505

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El capítulo reivindicatorio no se encuentra debidamente sustentado en la descripción puesto que en esta sólo se hace referencia a la preparación de compuestos donde R^1 es ciclopropilo y R^2 y R^3 son etilo cada uno. El solicitante debe definir específicamente la materia y el alcance de la invención a través de las características técnicas esenciales que se encuentren enteramente soportadas en la descripción.

La reivindicación 1 no es clara puesto que se menciona que el método emplea una primera y una segunda base, pero no se especifica cual deben ser dichas bases.

La reivindicación 1 no es concisa porque R^1 se define de manera imprecisa con la expresión "fracción de carbono" puesto que si se trata de una cadena alifática se debe especificar el número de átomos de carbono y mencionar si se presenta ramificaciones y sustituciones. Se sugiere cambiar la expresión y especificar el número de átomos del grupo funcional de interés.

En la reivindicación 1 en la etapa (c) la expresión "una primera porción de agua..., una segunda porción de agua" no establece las cantidades de agua que se deben emplear. Además la expresión "cantidad suficiente" tampoco especifica la cantidad de base que se emplea. Se sugiere establecer de manera inequívoca las cantidades.

En la reivindicación 1 en la etapa (c) la expresión "para producir una primera solución resultante que tiene un pH..." corresponde a un resultado a alcanzar que no caracteriza al método. Por el contrario para llegar a este resultado se deben establecer las condiciones específicas y cantidades de los compuestos reactivos.

Las reivindicaciones 1, 14, 15, 17 no son concisas puesto que se mencionan los términos y expresiones "base", "ácido", "agente de cloración", "agente de desplazamiento de cloruro", "agente de transferencia"; pero esos términos abarcan muchos compuestos, además no deben definirse sólo en términos de su función sino por su nombre común o IUPAC.

Las reivindicaciones 1 – 3 y 14 – 18 no son claras porque la expresión, "opcionalmente" no es precisa y no delimita de manera apropiada la invención porque se obtiene un número indefinido de compuestos que no encuentran soporte en la descripción. Se sugiere eliminar estos términos del alcance del pliego reivindicatorio.

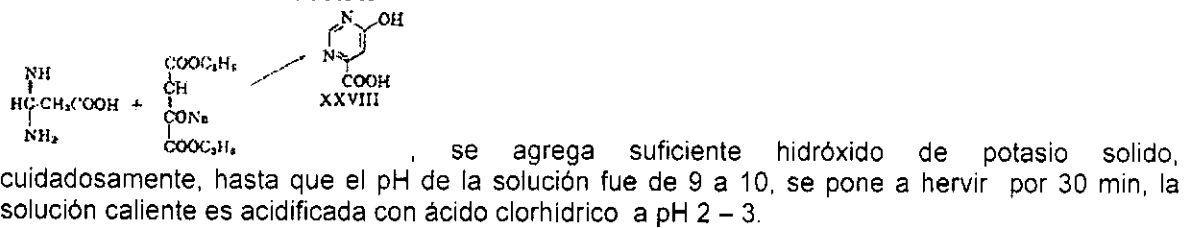
En las reivindicaciones 1, 7, 8 y 11 el término "aproximadamente", es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

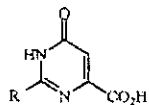
5. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la Solicitud de Prioridad: Mayo 06 de 2005 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	Daves Doyle et Al, Journal. Organic. Chemistry vol. 26, 1961pages 2755 – 2763	Pyrimidines. II. Orotic Acid Analogs	Agosto/1961
D2	US4666915	2-anilino-1,6-dihydro-6-oxo-5-pyrimidine-carboxylic acid derivatives, process for the preparation thereof, and antiallergic agent containing the same	25/Abril/1995

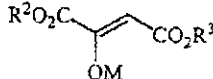
D1: (folios 151 – 159, paginas 2755 – 2763) un método de preparación de ácido 6-hidroxi-4-pirimidinacarboxílico (XXVIII) fue realizado por la condensación de acetato de formamidina con una sal de sodio de dietiloxalacetato

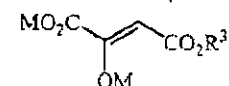


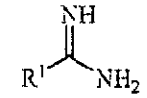


R¹ (folio 107), que comprende los pasos de:

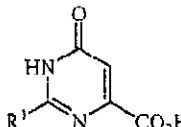
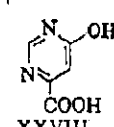
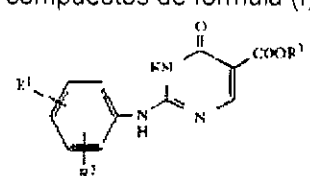
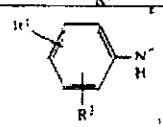
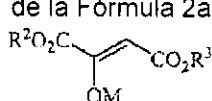
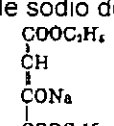
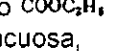
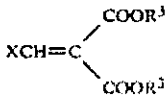
(1) Poner en contacto una mezcla que comprende (a) un compuesto de la Fórmula

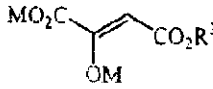
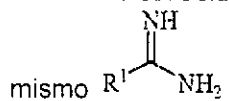
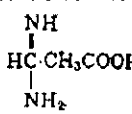
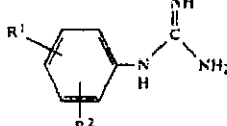
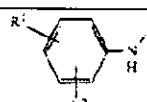
2a , donde M, R², R³ (ver folio 107), (b) un alcohol C₁-C₄, y (c) una primera porción de agua, con una solución que comprende una primera base y una segunda porción de agua, la base se encuentra en una cantidad suficiente para producir una primera solución resultante que tiene un pH que se encuentra en el intervalo de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 14, la primera

solución resultante comprende un compuesto de la Fórmula 2b, , (2) poner en contacto la primera solución resultante que comprende el compuesto de la fórmula 2b con un compuesto de la Fórmula 3 o una sal ácida del mismo o con una solución que comprende un compuesto de la Fórmula 3 o una sal ácida

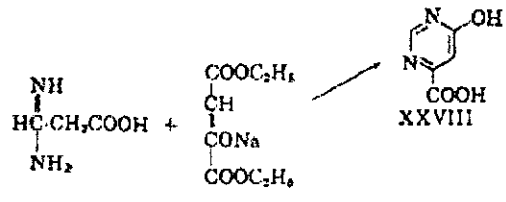
del mismo , y una segunda base en una cantidad suficiente para producir una segunda solución resultante que tiene un pH que se encuentra el intervalo de aproximadamente 9 hasta aproximadamente 12, la segunda solución resultante comprende una sal del compuesto de la Fórmula I; y (3) agregar un ácido a la segunda solución resultan que comprende la sal del compuesto de la Fórmula 1 para formar el compuesto de la Fórmula I."

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales		D1	D2
un método para preparar un compuesto de la fórmula 1 		Un método de preparación del compuesto de fórmula 	Un proceso para preparar derivados de ácido 2-anilino-1,6-dihidro-6-oxo-5-pirimidinacarboxílico, compuestos de fórmula (I) 
R ¹ : H o una fracción de carbono opcionalmente sustituido		H	 , R ¹ y R ² : son H, alcoxilo, alquil, entre otros; R ³ : es H o alquilo
(1) Poner en contacto una mezcla que comprende	(a) un compuesto de la Fórmula 2a  R ² : y R ³ son alquilo C ₁ -C ₄ ; M es metal alcali	Con una sal de sodio de  dietiloxalacetato  en solución acuosa,	Reacciona con el diester ácido alcoxienemalonico o diester ácido dialquilaminometilenomalonico  de fórmula (V)
	(b) un alcohol C ₁ -C ₄	No se menciona	una base en mezcla de un solvente de agua y un solvente orgánico (alcoholes, éteres, entre otros)
	(c) una base y se forma la primera solución resultante comprende un	suficiente hidróxido de potasio	

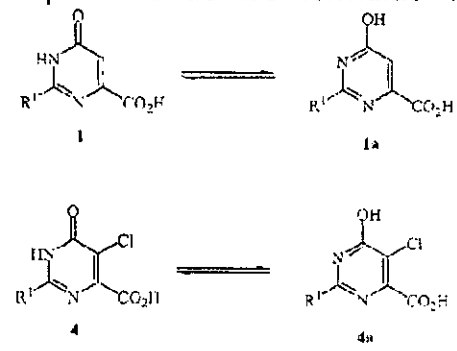
	compuesto de la Fórmula 2b, 		
(2) poner en contacto la primera solución resultante con un compuesto de la Fórmula 3 o una sal ácida del mismo o con una solución o una sal ácida del 	Condensación de un acetato de formamidina 	Con un derivado de N- fenilguanidina de fórmula (IV) 	
R ¹ : H o una fracción de carbono opcionalmente sustituido	H		
agregar un ácido a la segunda solución resultan que comprende la sal del compuesto de la Fórmula 1 para formar el compuesto de la Fórmula 1	Agregar ácido clorhídrico	No se menciona	

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 divulga un método de preparación de ácido 6-hidroxi-4-pirimidinacarboxílico (XXVIII) fue realizado por la condensación de acetato de formamidina con una sal de sodio de dietiloxalacetato



(folio 155, página 2759), se agrega suficiente hidróxido de potasio solido, cuidadosamente, hasta que el pH de la solución fue de 9 a 10, se pone a hervir por 30 min, la solución caliente es acidificada con ácido clorhídrico a pH 2 – 3 (folio 159, página 2763).

Además en la descripción de la presente invención, menciona que existe un equilibrio entre compuestos de fórmula 1 y 4 con sus contrapartes tautoméricas respectivas de las formulas 1^a y 4^a de acuerdo al esquema de reacción 1



(folios 59 – 60).

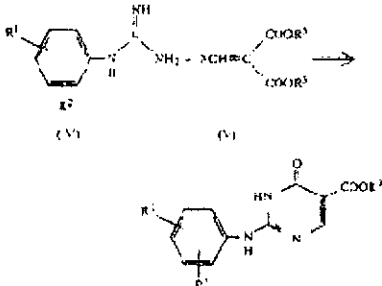
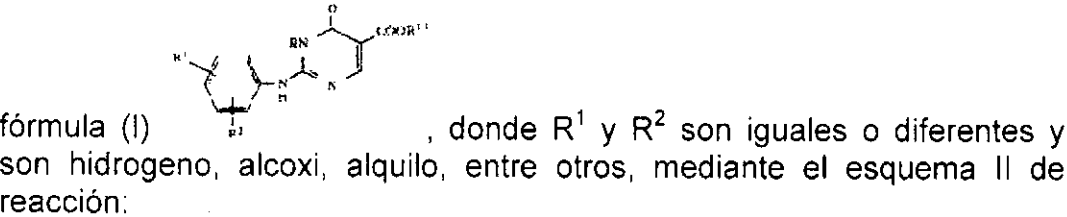
La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el método de preparación del compuesto XXVIII de D1 consiste en la etapa (b) del paso (1) la presencia de un alcohol y en el seguimiento del pH, mientras que en el documento D1 no se menciona emplear un alcohol, ni se realiza un seguimiento al pH.

No existe evidencia que emplear un alcohol en el método de preparación de la reivindicación 1 y no emplearlo según D1, además del seguimiento del pH a la reacción, que introduzcan un efecto técnico inesperado, que represente para la Expediente 07 116 466 1er Art 45

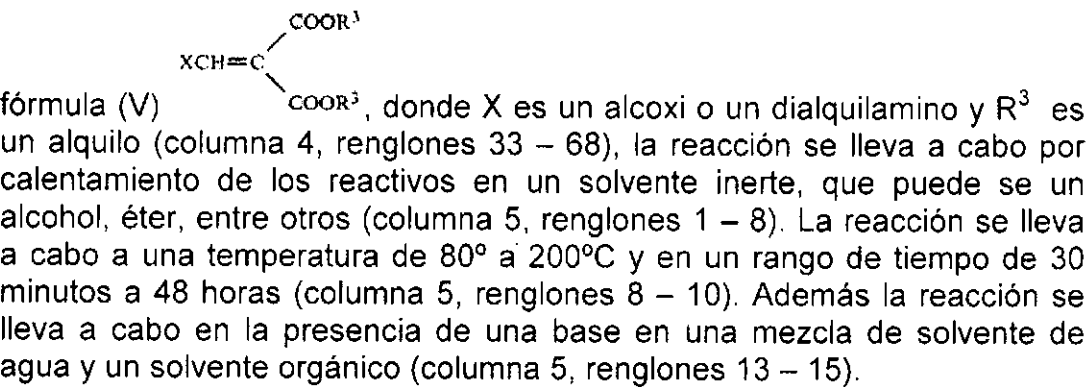
persona de nivel medio versada en la materia una mejora eficiencia o pureza en la obtención del compuesto de fórmula (I) de la presente invención.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo a resolver es plantear una alternativa al método de preparación de compuestos de fórmula XVIII conocidos según D1 para mejorar la eficiencia de obtención del compuesto.

Sin embargo, la utilización de un alcohol para ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a un proceso para preparar derivados de ácido 2-anilino-1,6-dihidro-6-oxo-5-pirimidinacarboxílico, compuestos de



, que se lleva a cabo mediante la reacción de un derivado de N-fenilguanidina de fórmula (IV) con el diester acido alcoxienemalonico o diester ácido dialquilaminometilenomalonico de

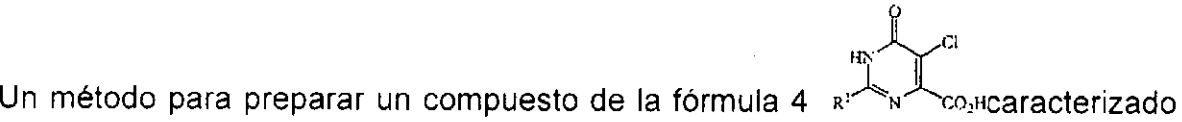


En consecuencia, el experto en la materia, incluiría emplear un disolvente como un alcohol de D2 en el procedimiento de D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

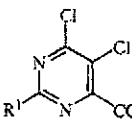
Puesto que las reivindicaciones dependientes 5, 6, 8 – 10, 12 y 13 no mencionan características inventivas adicionales, tampoco pueden ser consideradas inventivas.

Conclusión:
Las reivindicaciones 1, 5, 6, 8 – 10, 12 y 13 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

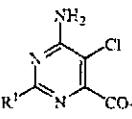
Las **reivindicaciones 14 a 17** consisten en:



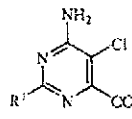
porque R¹ (folio110), que comprende el método de conformidad con la reivindicación 1 y un paso adicional de poner en contacto el compuesto de la fórmula 1 con un agente de cloración.



Un método para preparar un compuesto de la fórmula 6 ⁶ porque R¹ (folio 110), que comprende el método de conformidad con la reivindicación 14 y un paso adicional de poner el compuesto de fórmula 4 con un agente de desplazamiento de cloruro.



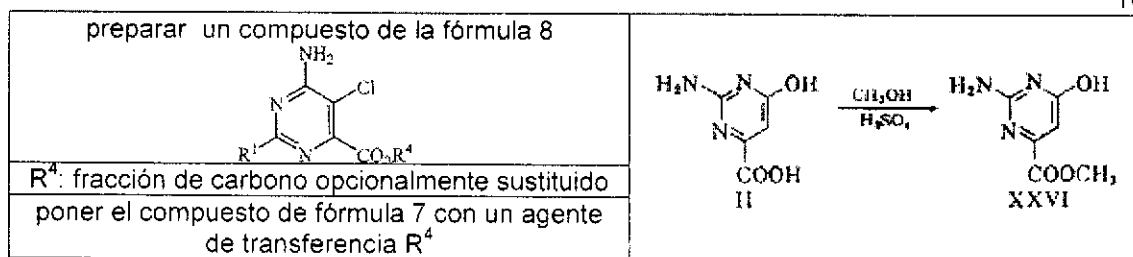
Un método para preparar un compuesto de la fórmula 7 ⁷ porque R¹ (folio 110), que comprende el método de conformidad con la reivindicación 15 y un paso adicional de poner el compuesto de fórmula 6 con amonio.



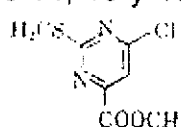
Un método para preparar un compuesto de la fórmula 8 ⁸ porque R¹ y R⁴ (folio 110), que comprende el método anteriormente descrito y un paso adicional de poner el compuesto de fórmula 7 con un agente de transferencia R⁴.

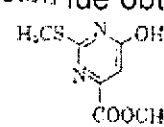
Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

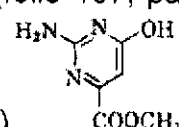
Características esenciales	D1
Un método para preparar un compuesto de la <chem>O=C1NC(=C(Cl)C(=O)O)N=C1R1</chem> fórmula 4 ⁴ R¹ H o una fracción de carbono opcionalmente sustituido, el cual comprende: poner en contacto el compuesto de la fórmula 1 <chem>O=C1NC(=C(Cl)C(=O)O)N=C1R1</chem> con un agente de cloración, preparar un compuesto de la fórmula 6 <chem>Clc1nc(Cl)c(C(=O)O)c(R1)n1</chem> poner el compuesto de fórmula 4 con un agente de desplazamiento de cloruro, preparar un compuesto de la fórmula 7 <chem>Nc1nc(Cl)c(C(=O)O)c(R1)n1</chem> poner el compuesto de fórmula 6 con amonio	<chem>Nc1nc(Cl)c(C(=O)O)c(R1)n1</chem> XXVI ↓ POCl₃ <chem>Nc1nc(Cl)c(C(=O)O)c(R1)n1</chem> XXVII <chem>SC1=NC(=C(Cl)C(=O)O)N=C1R1</chem> XIV ↓ POCl₃ <chem>SC1=NC(=C(Cl)C(=O)O)N=C1R1</chem> XV POCl₃: agente de cloración <chem>Clc1nc(Cl)c(C(=O)O)c(R1)n1</chem> XIX ↓ 10% aq. NH₃ <chem>Nc1nc(Cl)c(C(=O)O)c(R1)n1</chem> XXIV ↓ NH₃ 130 <chem>Nc1nc(Cl)c(C(=O)O)c(R1)n1</chem> V <chem>Clc1nc(Cl)c(C(=O)O)c(R1)n1</chem> XII

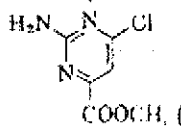


El documento D1, considerado dentro del estado de la técnica de la invención descrita en las reivindicaciones 14, 16 y 17 corresponde a D1, el cual divulga que

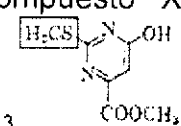
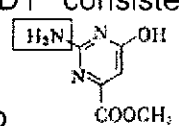
el compuesto de fórmula XVII  fue obtenido a partir de metil 6-hidroxi-

2-metiltio-4-pirimidinacarboxilato (XIV)  y oxiclورو de fósforo (folio 152, página 2756, columna 2), mediante calentamiento y reflujo durante 30 min. El exceso de oxiclورو de fósforo es destilado a presión reducida (folio 157, página

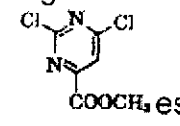
2761, columna 2). También se menciona que el éster (XXVI)  fue clorado levemente con oxiclورو fosforoso para obtener metil 2-amino-6-cloro-4-

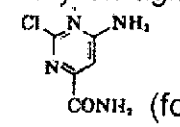
pirimidinacarboxilato (XXVII)  (folio 154, página 2758).

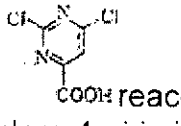
La diferencia entre la invención definida en la reivindicaciones 14, y el método de preparación del compuesto XVII de D1 consiste en la presencia de los

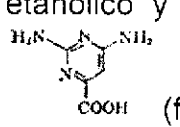
sustituyentes $-SCH_3$  o amino  en los compuestos de D1, mientras que dichos sustituyentes no se mencionan en la solicitud bajo estudio.

De otra parte, D1 divulga un método donde el metil 2,6-dicloro-4-

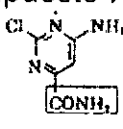
pirimidinacarboxilato (XIX)  es tratado con amonio etanólico al 10% a temperatura ambiente y en agitación por 3 horas para producir exclusivamente el

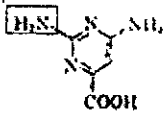
compuesto (XXIV)  (folio 154, página 2758, columna 1). El precipitado resultante es filtrado y recristalizado en agua-dimetilformamida con lo cual se obtiene el compuesto XXIV (folio 158, página 2762, columna 2). Al igual se

menciona el método donde el compuesto XII  reacciona con amonio etanólico y metilamina para formar ácido 2,6-dicloro-4-pirimidinacarboxílico (V)

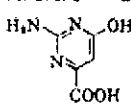
 (folio 152, página 2756, columna 2).

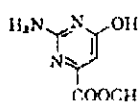
La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 16, y el método de preparación del compuesto XIV de D1 consiste en el sustituyente $-NH_2$ que se

une al grupo carboxilo  o el hecho que se amine los dos cloros en el

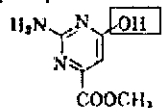
compuesto  en los compuestos de D1, mientras que dichos sustituyentes no se mencionan en la solicitud bajo estudio.

Además el documento D1 divulga un método donde a una solución de metanol y ácido sulfúrico concentrado se le agrega al ácido 2-amino-6-hidroxi-4-

pirimidinacarboxílico (II) , luego la mezcla es calentada en reflujo y acompañada con agitación mecánica, para un total de reacción de cerca de 15 – 18 horas, junto con otros procesos se obtiene el compuesto 2-amino-6-hidroxi-4-

pirimidinacarboxilato de fórmula (XXVI)  (folio 159, página 2763, columna 1).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 17 y el método de preparación del compuesto XXVI de D1 consiste en el sustituyente $-OH$



$-COOCH_3$, mientras que en el documento D1 dicho sustituyente es un cloro.

No existe evidencia que las diferencias estructurales en los compuestos presentes en el método de preparación de las reivindicaciones 14, 16, 17 y los métodos mencionados en D1, introduzcan una ventaja técnica que represente para la persona de nivel medio versada en la materia una mejor eficiencia en la obtención de los compuestos de fórmula 4, 7 y 8, respectivamente, de la presente invención.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo a resolver es plantear una alternativa al método de preparación de compuestos de fórmula XVII ó XXVII, XXIV ó V y XXVI conocidos según D1 para mejorar la eficiencia de obtención de dichos compuestos.

En consecuencia, el experto en la materia, incluiría pequeñas variaciones de los métodos de obtención de los compuestos mencionados en D1 para llegar así al objeto de las reivindicaciones 14, 16, 17 de la solicitud. Por lo cual se consideran obvias.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 15, 18 – 25 no mencionan características inventivas adicionales, tampoco pueden ser consideradas inventivas.

Conclusión:

Las reivindicaciones 14 – 25 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

7. Conclusión

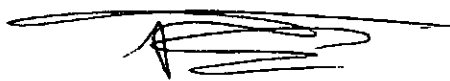
Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Daves Doyle et Al, Journal. Organic. Chemistry., vol. 26, 1961pages 2755 – 2763	1, 5, 6, 8 – 10, 12 y 13/ 14 – 25	Nivel inventivo
D2	US4666915	1, 5, 6, 8 – 10, 12 y 13	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 (60) 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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante y presentarla por escrito

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha _____ 8 ABR. 2012

Elaborado por: Mayra A. Quintero Valbuena
Revisado por: Ana Delia Pinzón García.