

Doctor

José Luis Salazar

Director de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y

E.

S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-116466-00006-0000

Fecha: 2012-08-29 15:59:01
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 21

Referencia: Expediente No. 07.116.466

Solicitud de Patente de invención titulada: "Método para la preparación de ácidos 1,6-dihidro-6-oxo-4-pirimidinacarboxílicos opcionalmente 2-substituido"

Solicitante: E.I. Du Pont De Nemours and Company

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO. 184

DEL 18 DE ABRIL DE 2012, OFICIO NO. 06015 (EXAMEN DE FONDO)

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término de prórroga solicitado en mi memorial 07-116466-00004-0000 el 12 de julio de 2012:

I. Claridad de la solicitud

Con el fin de atender a las observaciones del examinador y de conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado el cual comprende 20 reivindicaciones. Las modificaciones efectuadas están totalmente sustentadas en la memoria descriptiva originalmente presentada.

Con relación a la observación de su Despacho en cuanto a que la reivindicación 1 no es clara pues no se especifica las bases empleadas, me permito aclarar lo siguiente:

Como podrá observar el examinador la reivindicación 1 se limitó por la estructura química (donde "R¹ es "ciclopropilo" no por la base particular que es seleccionada. El término base se conoce en el arte y la persona medianamente experta en la técnica entenderá cuál es el significado de éste término.

Así mismo, su Despacho establece que la reivindicación 1 no es concisa porque R¹ se define con la expresión "fracción de carbono", y recomienda mencionar el número de carbonos

Con relación a esta observación informamos a su Despacho que este término se corrigió en la reivindicación 1. La definición de R¹ es "ciclopropilo". Este término también aparecía en la reivindicación 21 y dicha reivindicación también fue modificada R¹ se limitó a "ciclopropilo" y R⁴ se limitó con la definición de la modalidad A9.

El examinador afirma que las expresiones "*una primera porción de agua*", "*una segunda porción de agua*", de la etapa c) de la reivindicación 1, no establecen las cantidades de agua que se deben emplear y que la expresión "cantidad suficiente" tampoco especifica la cantidad de base que se emplea.

Con relación a esta observación informamos a su Despacho que las anteriores expresiones son un lenguaje adecuado en la redacción de reivindicaciones de patentes. Esta forma de redacción describe adecuadamente la cantidad de agua apropiada para el método de la reivindicación 1, de ésta forma será claro para una persona medianamente experta en la materia o (para una parte infractora) la cantidad de agua necesaria en el método. Además, el examinador debe notar que la reivindicación está limitada a un único solvente (es decir, agua) lo que es opuesto al gran número de solventes orgánicos disponibles para la persona experta. El limitar el agua que se va a utilizar a una cantidad específica haría que se limite excesivamente las reivindicaciones y no le daría al solicitante suficiente protección con respecto a un infractor. Adicionalmente, el examinador podrá notar que ahora las reivindicaciones se limitaron significativamente por el alcance químico de la reivindicación 1.

El examinador afirma también que la expresión *"para producir una primera solución resultante que tiene un pH..."*, corresponde a un resultado a alcanzar que no caracteriza al método, y que por el contrario para llegar a este resultado se deben establecer las condiciones específicas y cantidades de los compuestos reactivos.

Para atender a esta observación, mi representada aclara a su Despacho que no es necesario agregar la cantidad agregada ya que no se está limitando el compuesto de la formula 1.

Agregar una cantidad específica de este reactivo dependerá de muchos factores tales como, concentración, molaridad y sustitución; caracterizar la cantidad necesaria para alcanzar un resultado específico es la mejor y más apropiada manera para caracterizar éste aspecto del método. Adicionalmente, el examinador podrá notar que ahora las reivindicaciones se limitaron significativamente por el alcance químico de la reivindicación 1.

Por otro lado, el examinador afirma que las reivindicaciones 1, 14, 15, 17 no son concisas puesto que se mencionan los términos "base", "ácido", "agente de cloración", "agente de desplazamiento de cloruro", "agente de transferencia", pero estos términos abarcan muchos compuestos, además no deben definirse sólo en términos de su función sino por su nombre común o IUPAC.

Con el fin de atender a esta observación, mi representada aclara que el término "base" es conocido por la persona medianamente experta en la técnica. Adicionalmente, las bases apropiadas para el proceso se describen en la página 27 líneas 8 a 10.

Con relación al término "ácido", mi presentada aclara que éste término se utiliza además para definir un compuesto de formula 3 (es decir, un compuesto de Formula 3 o una sal de ácido del mismo) en la reivindicación 1. Con respecto al término "ácido" utilizado en la etapa 3, mi representa hace notar a su Despacho que este término es conocido por la persona medianamente experta en la materia quién no tendría ninguna dificultad en determinar el significado en la reivindicación. Adicionalmente, los ácidos apropiados para este proceso se describen en la página 32, líneas 5 a 7.

Con relación al término "agente de cloración", mi representada argumenta que ejemplos de estos agentes se pueden encontrar en la página 34 líneas 2 a 5, así como su definición y que

4

éste término es conocido por la persona medianamente experta en la técnica.

Con respecto al término "agente de transferencia" utilizado en referencia a R^4 , éste término está definido en la página 43 líneas 3 a 6 de la memoria descriptiva tal como fue presentada. Por lo tanto, el agente de transferencia R^4 es un compuesto químico capaz de formar el éster correspondiente CO_2R^4 de un grupo del ácido carboxílico (CO_2H) o un anión de ácido derivado de carboxilato (CO_2^-). El método de la reivindicación 19 corregida incluye por lo tanto, la etapa adicional de formar y el éster del ácido de la Formula 7 en la reivindicación 17 modificada, dicha etapa utiliza un agente de transferencia R^4 . Este tipo de química sería familiar para la persona medianamente experta en la materia, quién no tendría dificultad en determinar el significado de la reivindicación. Incluir una limitación adicional se considera que es una limitación excesiva ya que hay múltiples metodologías de reacción que posiblemente podrían utilizarse para formar el éster CO_2R^4 .

Mi representada hace notar a su Despacho que las reivindicaciones se presentan significativamente limitadas por el alcance químico encontrado en la reivindicación 1. Mencionar definiciones específicas para los términos arriba citados es limitar excesivamente la protección del alcance de la invención.

Por otro lado, informamos a su Despacho que la expresión "opcionalmente" cuando se refiere a una fracción de carbón ha sido cancelada.

El término "aproximadamente" se ha cancelado.

Con las modificaciones y argumentos arriba enunciados es claro que el nuevo pliego reivindicatorio cumple a cabalidad con el requisito de claridad establecido en el artículo 30 de la Decisión 486.

2. Nivel inventivo

El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando *"si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese*

derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

Contrario a lo que plantea el Examinador, el documento del arte previo citado no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en los documentos **D1** y **D2**.

En primer lugar, se presenta un nuevo pliego reivindicatorio con las limitaciones de la reivindicación 2 incorporadas en la nueva reivindicación 1. Así como otras modificaciones explicadas anteriormente.

Con relación a **D2** mi representada argumenta que dicho documento revela la preparación de un compuesto de la presente formula 1 cuando R^1 es hidrógeno. Por favor nótese que R^1 se limitó solamente a ciclopropilo en la solicitud en estudio. Esta limitación se encuentra totalmente sustentada en la reivindicación 4 originalmente presentada. El examinador también podrá notar que las reivindicaciones 2,3 y 4 han sido canceladas. Por lo tanto, dicho documento no puede afectar de ninguna manera el nivel inventivo de la solicitud en estudio.

Con relación a **D1** mi representada argumenta lo siguiente:

D1 afirma (en la página 2763; preparación del compuesto XXVIII, método B): "Para 1L de agua que contiene 20 gr de hidróxido de sodio se agregó 110 g de la sal sódica de dietiloxalacetato y 52 g de acetato de formamidina". Esta referencia no enseña ni sugiere la importancia de la primera hidrolización del oxalacetato de dietilo antes de ponerlo en contacto con la amidina o sal de la misma. Esta referencia no enseña ni sugiere la importancia de controlar el pH durante el contacto con la amidina o la sal de la misma.

Mi representada sorprendentemente ha encontrado beneficio de la hidrolización del oxalacetato de dietilo antes de ponerlo en contacto con la amidina o la sal de la misma, y también controlar el pH durante el contacto posterior con la amidina o la sal de misma. El presente proceso proporciona el producto con un rendimiento y pureza superior, por lo tanto, se elimina la necesidad de etapas de purificación adicional como se revela en **D1**.

D1 revela la mezcla de todos los reactivos en cantidades equimolares aproximadas en agua para permitir que el proceso proceda con el rendimiento final de 63% cuando R^1 es H. Por el contrario, en el presente método el oxalacetato de dietilo se somete en primer lugar, a una

mono-hidrólisis selectiva para proporcionar la sal disódica de Formula **2b** . Pocas reacciones laterales ocurren durante la reacción posterior con la amidina si el medio de reacción no contiene cantidades sustanciales del material de partida oxalacetato de dietilo.

El método descrito en el documento **D1** no enseña ni sugiere el control del pH en la mezcla de reacción durante el contacto con la amidina o la sal de la misma. Sin embargo, el solicitante encontró que al controlar el pH entre 9 y 12 (por ejemplo, mediante la adición de hidróxido de sodio) tal como se discutió en la página 30 de la descripción de la presente solicitud, se hace necesario para alcanzar rendimientos mayores al 80% en el presente método reclamado.

Por último, **D1** describe tres pasos adicionales para aislar el producto: refrigeración del filtrado, recoger una segunda producción, y una re-cristalización final para aislar el compuesto de la formula **1** (donde R^1 is H). Sin embargo, en el presente proceso, solamente una simple filtración es necesaria para aislar el producto deseado.

3. Resultados comparativos:

Mi representada proporciona datos comparativos con respecto al proceso revelado en el documento **D1**. Teniendo en cuenta que las actuales reivindicaciones ya no contemplan la definición de R^1 como H, se tiene como apropiado efectuar una comparación involucrando R^1 como ciclopropilo (es decir, con la definición de R^1 que se presenta ahora limitada).

El procedimiento de abajo se utilizó para preparar el compuesto de la Formula **1** donde R^1 es ciclopropilo y se utilizó condiciones de reacción similares a las enseñadas por el documento **D1**.

Se equipó un matraz de multicuellos de 1-L con una barra de agitación, sonda del medidor del pH y un termómetro, y luego se cargó con agua (400 ml) y NaOH (96% de contenido, 8.27 g, 0.198 mol). El oxalacetato de dietilo, sal sódica (100% de contenido), 44.13g, 0.201 mol) y hidrocloreuro de ciclopropilamidina (33.84% de solución acuosa, 71.26 g, 0.200 mol) fueron juntos agregados a la solución de hidróxido de sodio acuosa a temperatura ambiente (~20°C). Después de 10 minutos, se midió el pH de la mezcla de reacción que sea 11.52.

La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. El pH fue luego medido para ser 8.89. El ácido clorhídrico (37% acuoso) se agregó por una hora hasta ajustar el pH a 2. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración. El filtrado se refrigeró toda la noche, y se recogió una segunda producción. Los sólidos combinados fueron recristalizados del agua (135 g) por calentamiento a 40°C por 1 hora, enfriar a 5-10°C y recoger el sólido cristalino por filtración. El sólido se secó en un horno al vacío a una peso constante (23.2 g, 96.5% de contenido por HPLC, 47.3% de rendimiento del producto deseado).

Los resultados muestran que aunque el proceso revelado en **D1** puede ser utilizado para preparar el compuesto de Formula 1 donde R¹ es un grupo carboxílico tal como el ciclopropilo, el presente método proporciona rendimientos mucho mejores (por ejemplo, 85% de rendimiento en la etapa B de la página 52 de la solicitud en estudio en comparación al rendimiento del 47% del procedimiento basado en la revelación de **D1**).

En cuanto a que las reivindicaciones 14 a 17 carecen de nivel inventivo, hacemos notar a su Despacho que el capítulo reivindicatorio se ha modificado de tal forma que ahora las reivindicaciones requieren la limitación de "*preparar el compuesto de Formula 1 por el método de la reivindicación 1*". En consecuencia, como la reivindicación 1 es nueva e inventiva, las reivindicaciones dependientes de igual manera son nuevas e inventivas.

Vale la pena citar lo establecido por el Manual Andino para el Examen de solicitudes de patentes de Invención¹, en cuanto al requisito de nivel inventivo (Por favor, ver página 82):

Información complementaria y ejemplos comparativos

"Ante una objeción por falta de nivel inventivo, el solicitante puede aportar pruebas para apoyar ese nivel en forma de argumentos o documentos, por ejemplo, para demostrar que había un prejuicio técnico que llevaba a la persona versada en la materia en sentido contrario a la invención, o bien, mediante ensayos especialmente comparativos para demostrar la presencia de un efecto técnico o ventaja de la invención, respecto del estado de la técnica más cercano". La negrilla es mía.

¹ Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina, OMPI, 2004.

De los resultados de los datos comparativos entre la presente invención y **D1** es claro que el método de la solicitud en estudio proporciona un rendimiento del 85% en la etapa B, por favor ver la página 52 de la solicitud en estudio en comparación al rendimiento del 47% del procedimiento basado en la revelación de **D1**. Esto claramente es un indicio de nivel inventivo.

Con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 solicitamos respetuosamente a su Despacho que si encuentra que se debe efectuar alguna modificación o limitación se le de la oportunidad a mi representada mediante un segundo artículo 45. Sin embargo, se considera que con las modificaciones efectuadas y argumentos presentados la solicitud en estudio no solamente es novedosa como lo ha reconocido su Despacho sino que también presenta altura inventiva.

En este orden de ideas, tenemos que la invención propuesta por el solicitante si cumple con los requisitos de patentabilidad y de esta manera es susceptible de ostentar el título de patente de invención.

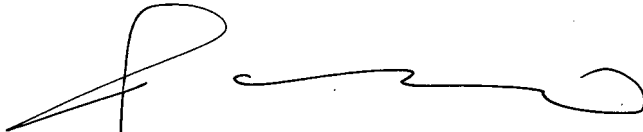
4. Solicitudes concedidas en otros países para esta misma invención.

A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que las patente EP1877384 equivalente a la presente solicitud colombiana ha sido otorgada. Aún cuando entiendo que estas decisiones de ninguna manera obligan al Despacho para decidir de igual forma, considero que por tratarse de una pregunta fáctica la determinación de la existencia de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, las decisiones de otras oficinas de patentes constituyen un antecedente persuasivo en la materia. Se adjunta carátula y reivindicaciones de la patente europea. Se hace notar a su Despacho que los documentos **D1** y **D2** fueron considerados por el examinador de la oficina europea durante el trámite. Sin embargo, después de estudiar las limitaciones en las reivindicaciones, datos comparativos y argumentos que ahora se presentan en la solicitud Colombiana, la oficina de patentes europea otorgó la invención equivalente a la solicitud Colombiana. Se hace también notar a su Despacho que las reivindicaciones que ahora se presentan corresponden a las otorgadas

por la Oficina de Patentes en Europa. Sin embargo, las reivindicaciones para la solicitud Colombiana presentan definiciones más limitadas para R¹ y R⁴.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ

C.C.No.79.143.366 de Usaquén

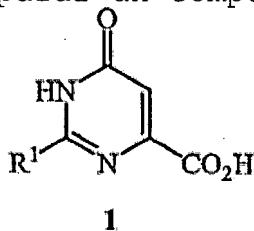
T.P.20.281

Anexos:

- Capítulo reivindicatorio modificado que comprende 20 reivindicaciones.
- Copia de la carátula de la Patente Europea 1 877384 y de las reivindicaciones.
- Recibo por reivindicaciones adicionales

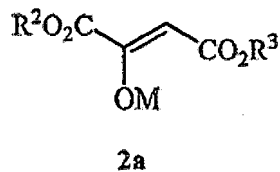
REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula 1,

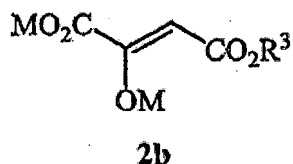


caracterizado porque R¹ es ciclopropilo; que comprende los pasos de:

(1) poner en contacto una mezcla que comprende (a) un compuesto de la Fórmula 2a

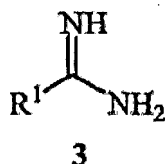


en donde M es metal alcali y R² y R³ son independientemente alquilo C₁-C₄, (b) un alcohol C₁-C₄, y (c) una primera porción de agua, con una solución que comprende una primera base y una segunda porción de agua, la base se encuentra en una cantidad suficiente para producir una primera solución resultante que tiene un pH que se encuentra en el intervalo de 10 hasta 14, la primera solución resultante comprende un compuesto de la Fórmula 2b,



en donde M y R³ son de acuerdo a lo definido anteriormente para la fórmula 2a;

(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,



en donde R¹ es de acuerdo a lo definido anteriormente para la Fórmula 1, y una segunda base en una cantidad suficiente para producir una segunda solución resultante que tiene un pH que se encuentra en el intervalo de 9 hasta 12, la segunda solución resultante comprende una sal del compuesto de la Fórmula 1; y

(3) agregar un ácido a la segunda solución resultante que comprende la sal del compuesto de la Fórmula 1 para formar el compuesto de la Fórmula 1.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la primera base agregada en el paso (1) es un hidróxido de metal alcalino.

3. El método de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque el hidróxido de metal alcalino es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

4. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el pH de la primera solución resultante en

el paso (1) está en un intervalo de 11 hasta 13.

5. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la proporción molar del compuesto de la Fórmula 3 o una sal ácida del mismo con respecto al compuesto de la Fórmula 2a está en un intervalo de 0.7 hasta 0.9.

6. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la segunda base agregada en el paso (2) es un hidróxido de metal alcalino.

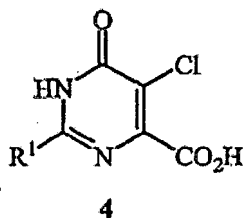
7. El método de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque el hidróxido de metal alcalino es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

8. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el pH de la segunda solución resultante en el paso (2) está en el intervalo de 10.5 hasta 11.5.

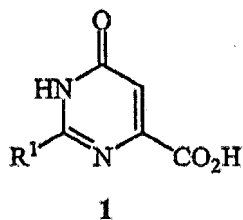
9. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el ácido agregado en el paso (3) es un ácido mineral.

10. El método de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque el ácido es ácido sulfúrico o ácido clorhídrico.

11. Un método para preparar un compuesto de la fórmula 4



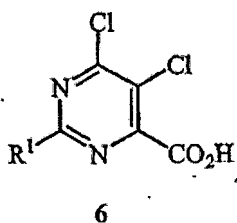
en donde R^1 es ciclopropilo, con el uso de un compuesto de la fórmula 1,



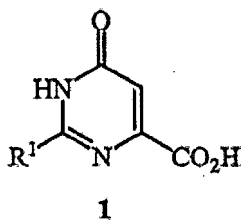
caracterizado porque se prepara el compuesto de la fórmula 1 por el método de la reivindicación 1.

12. El método de la reivindicación 11, que comprende poner en contacto el compuesto de la Fórmula 1 con un agente de cloración.

13. Un método para preparar un compuesto de la fórmula 6



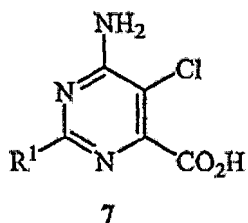
en donde R^1 es ciclopropilo, con el uso de un compuesto de la fórmula 1;



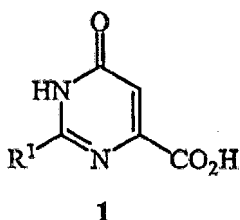
caracterizado porque se prepara el compuesto de la fórmula 1 por el método de la reivindicación 1.

14. El método de la reivindicación 13 que comprende el método de la reivindicación 12 y un paso adicional de poner en contacto el compuesto de la Fórmula 4 con un agente de desplazamiento de cloruro.

15. Un método para preparar un compuesto de la fórmula 7



en donde R¹ es ciclopropilo, con el uso de un compuesto de la fórmula 1,

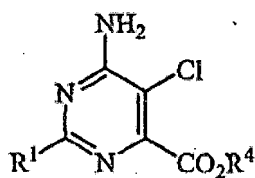


caracterizado porque se prepara el compuesto de la fórmula 1 por el método de la reivindicación 1.

16. El método de conformidad con la reivindicación 15, el cual comprende el método de la reivindicación 14 y un paso adicional de poner en contacto el compuesto de la Fórmula 6 con

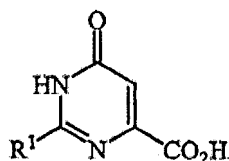
amonio.

17. Un método para preparar un compuesto de la fórmula 8



8

en donde R^1 es ciclopropilo, y R^4 es alquilo C_1-C_{14} , alcoxialquilo C_2-C_{14} , hidroxialquilo C_2-C_{14} o bencilo; con el uso de un compuesto de la fórmula 1,



1

caracterizado porque se prepara el compuesto de la fórmula 1 por el método de la reivindicación 1.

18. El método de la reivindicación 17 que comprende el método de la reivindicación 16; y un paso adicional de poner en contacto el compuesto de la fórmula 7 con un agente de transferencia R^4 .

19. El método de conformidad con la reivindicación 17 o la reivindicación 18, caracterizado porque R^4 es alquilo C_1-C_8 , alcoxialquilo C_2-C_8 .

20. El método de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque R^4 es alquilo C_1-C_4 .

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0088613
		Bogotá D.C., Agosto 28 de 2012 - 16:37:06

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE	NI 900.034.906
--------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	77219	27/07/2012		140.000.00
RECIBO DE CA	999999999	77316	27/07/2012		15.000.00
RECIBO DE CA	999999999	77317	27/07/2012		15.000.00
RECIBO DE CA	999999999	85836	22/08/2012		100.000.00
RECIBO DE CA	999999999	85866	22/08/2012		10.000.00
RECIBO DE CA	999999999	85867	22/08/2012		10.000.00
RECIBO DE CA	999999999	85868	22/08/2012		10.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
10 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	300.000.00
			\$300.000.00

SON: **TRESCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

(19)



(11)

EP 1 877 384 B1

(12)

EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Date of publication and mention
of the grant of the patent:
20.04.2011 Bulletin 2011/16

(51) Int Cl.:
C07D 239/28 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01)

(21) Application number: 06751830.8

(86) International application number:
PCT/US2006/016340

(22) Date of filing: 28.04.2006

(87) International publication number:
WO 2006/121648 (16.11.2006 Gazette 2006/46)

(54) METHOD FOR PREPARATION OF OPTIONALLY 2-SUBSTITUTED 1,6-DIHYDRO-6-OXO-4-PYRIMIDINECARBOXYLIC ACIDS

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON OPTIONAL 2-SUBSTITUIERTEN 1,6-DIHYDRO-6-OXO-4-PYRIMIDINECARBOXYLSÄUREN

METHODE DE PREPARATION D'ACIDES 1,6-DIHYDRO-6-OXO-4-PYRIMIDINECARBOXYLIQUES
EVENTUELLEMENT 2-SUBSTITUES

(84) Designated Contracting States:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IS IT LI LT LU LV MC NL PL PT RO SE SI
SK TR
Designated Extension States:
AL BA HR MK YU

(74) Representative: Beacham, Annabel Rose et al
Dehns
St Bride's House
10 Salisbury Square
London
EC4Y 8JD (GB)

(30) Priority: 06.05.2005 US 678264 P

(56) References cited:
US-A- 4 666 915

(43) Date of publication of application:
16.01.2008 Bulletin 2008/03

• G. DOYLE DAVES JR., FRED BAIOCCHI,
ROLAND K. ROBINS AND C.C. CHENG:
"Pyrimidines. II. Orotic Acid analogs" J. ORG.
CHEM, vol. 26, 1961, pages 2755-2763,
XP002398955 cited in the application

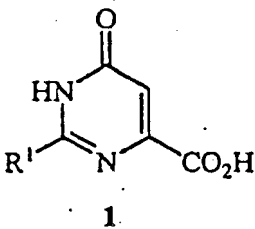
(73) Proprietor: E.I. DU PONT DE NEMOURS AND
COMPANY
Wilmington, DE 19898 (US)

(72) Inventor: SHAPIRO, Rafael
Wilmington, Delaware 19803 (US)

Note: Within nine months of the publication of the mention of the grant of the European patent in the European Patent Bulletin, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to that patent, in accordance with the Implementing Regulations. Notice of opposition shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

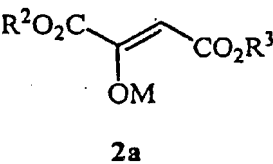
Claims

1. A method for preparing a compound of Formula 1,

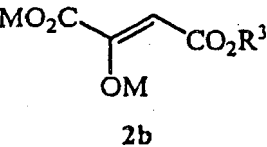


15 wherein R¹ is optionally substituted cyclopropyl or optionally substituted phenyl, comprising the steps of:

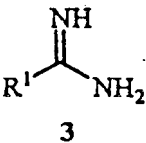
(1) contacting a mixture comprising (a) a compound of Formula 2a



wherein M is alkali metal and R² and R³ are independently C₁-C₄ alkyl, (b) a C₁-C₄ alkanol, and (c) a first portion of water, with a solution comprising a first base and a second portion of water, said base being in an amount sufficient to create a first resultant solution having a pH ranging from 10 to 14, said first resultant solution comprising a compound of Formula 2b,

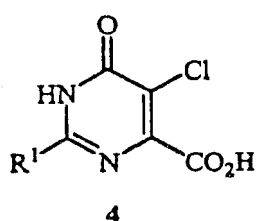


40 wherein M and R³ are defined as above for Formula 2a;
(2) contacting the first resultant solution comprising the compound of Formula 2b with a compound of Formula 3 or an acid salt thereof or with a solution comprising a compound of Formula 3 or an acid salt thereof,

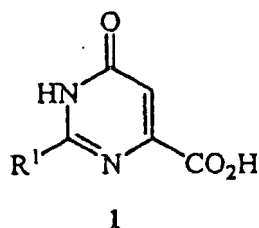


55 wherein R¹ is defined as above for Formula 1, and a second base in an amount sufficient to create a second resultant solution having a pH ranging from 9 to 12, said second resultant solution comprising a salt of the compound of Formula 1; and
(3) adding an acid to the second resultant solution comprising the salt of the compound of Formula 1 to form the compound of Formula 1.

2. The method of Claim 1 wherein R¹ is optionally substituted cyclopropyl.
3. The method of Claim 1 wherein the first base added in step (1) is an alkali metal hydroxide.
- 5 4. The method of Claim 3 wherein the alkali metal hydroxide is sodium hydroxide or potassium hydroxide.
5. The method of Claim 1 wherein the pH of the first resultant solution in step (1) is in a range of 11 to 13.
- 10 6. The method of Claim 1 wherein the molar ratio of the compound of Formula 3 or an acid salt thereof to the compound of Formula 2a is in a range of 0.7 to 0.9.
7. The method of Claim 1 wherein the second base added in step (2) is an alkali metal hydroxide.
8. The method of Claim 7 wherein the alkali metal hydroxide is sodium hydroxide or potassium hydroxide.
- 15 9. The method of Claim 1 wherein the pH of the second resultant solution in step (2) is in a range of 10.5 to 11.5.
10. The method of Claim 1 wherein the acid added in step (3) is a mineral acid.
- 20 11. The method of Claim 10 wherein the acid is sulfuric acid or hydrochloric acid.
12. A method for preparing a compound of Formula 4



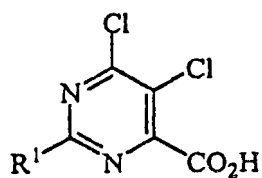
wherein R¹ is optionally substituted cyclopropyl or optionally substituted phenyl, using a compound of Formula 1,



characterized by:

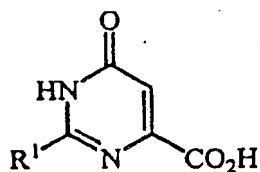
preparing the compound of Formula 1 by the method of Claim 1.

- 50 13. The method of claim 12 comprising contacting the compound of Formula 1 with a chlorinating agent.
14. A method for preparing a compound of Formula 6



6

wherein R¹ is optionally substituted cyclopropyl or optionally substituted phenyl using a compound of Formula 1



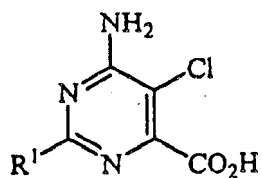
1

characterized by:

preparing the compound of Formula 1 by the method of Claim 1.

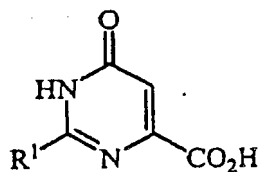
15. The method of claim 14 comprising the method of Claim 13 and a further step comprising contacting the compound of Formula 4 with a chloride displacement agent.

16. A method for preparing a compound of Formula 7



7

wherein R¹ is optionally substituted cyclopropyl or optionally substituted phenyl, using a compound of Formula 1



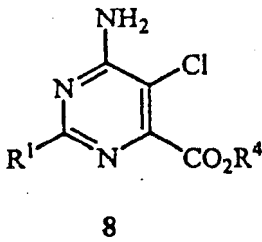
1

characterized by:

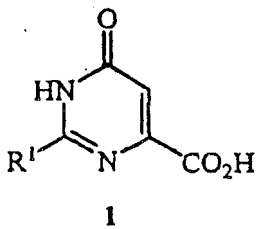
preparing the compound of Formula 1 by the method of Claim 1.

21

17. The method of claim 16 comprising the method of Claim 15 and a further step comprising contacting the compound of Formula 6 with ammonia.
18. A method for preparing a compound of Formula 8



wherein R¹ is optionally substituted cyclopropyl or optionally substituted phenyl and R⁴ is an optionally substituted carbon moiety;
using a compound of Formula 1



characterized by:

preparing the compound of Formula 1 by the method of Claim 1.

19. The method of Claim 18 comprising the method of Claim 17 and an additional step of contacting the compound of Formula 7 with an R⁴ transfer agent.
20. The method of Claim 18 or Claim 19 wherein R⁴ is C₁-C₁₄ alkyl, C₂-C₁₄ alkoxyalkyl, C₂-C₁₄ hydroxyalkyl or benzyl.
21. The method of Claim 20 wherein R⁴ is C₁-C₈ alkyl or C₂-C₈ alkoxyalkyl.
22. The method of Claim 21 wherein R⁴ is C₁-C₄ alkyl.
23. The method of any one of Claims 1 to 22 wherein R¹ is cyclopropyl.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung mit der Formel 1,