

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-081403- -00005-0000

Fecha: 2013-06-14 15:07:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 20



TMTAMAYO
ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS

Señor

JEFE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: EXPEDIENTE: 11-81403

TITULO: "SINTESIS Y FORMAS DE SALES NOVEDOSAS
DE ..."

ACTUACIÓN: RESPUESTA A EXAMEN DE PATENTABILIDAD

CARLOS ORLANDO MAYA RODRÍGUEZ, domiciliado en esta ciudad, identificado con la Cédula de Ciudadanía No.17.117.818 expedida en Bogotá, Abogado titulado en ejercicio y portador de la Tarjeta Profesional No. 17.402 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad TARGACEPT, INC, según poder debidamente conferido y legalizado, adjunto a las diligencias administrativas de la referencia.

Encontrándome dentro del término legal comparezco para responder el oficio de Requerimiento No. 5597 del Examen de Patentabilidad emanado de esa Oficina, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de 2.000 de C.A.N, damos respuesta en los siguientes términos.

4.- Excepciones a la Patentabilidad:

Para atender el requerimiento del señor examinador sobre el **Art. 20 de la Decisión 486 literal d)**, el solicitante ha eliminado la anterior reivindicación 22

5.- Reivindicaciones relativas a uso o a un segundo uso:

Atendiendo lo dispuesto en la Decisión 486 Artículo 14 y 22, el solicitante ha eliminado las reivindicaciones 23 y 24 para evitar materia relativas a uso o a un segundo uso.

6.- De la solicitud de patente



COLOMBIA:
Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:
COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com

Web: www.tmtamayo.com



TM TAMAYO
ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS

6.1. Reivindicaciones

Para atender el requerimiento, según el Artículo 30 de la Decisión 486, el solicitante presenta un nuevo pliego reivindicatorio que consta de 13 reivindicaciones en el que se han realizado algunas modificaciones como y se hacen aclaraciones como:

Con respecto a la frase "*sustancialmente cristalina*" en las anteriores reivindicaciones 3, 4, 13, y 16, se ha eliminado dicha expresión, y en su lugar se han utilizado los valores porcentuales específicos (mayor a 80%) para definir el término "*sustancialmente*", de acuerdo a lo establecido en la memoria descriptiva. Con relación a la cristalinidad, remarcamos el siguiente párrafo en la memoria descriptiva:

El nivel (%) de cristalinidad puede ser determinado por un experto en el arte usando la difracción de polvo de rayos X (XRPD). También se pueden usar otras técnicas, tales como NNR de estado sólido, FT-IR, espectroscopio de Raman, calorimetría diferencial de barrido (DSC) y microcalorimetría. Para compuestos de la presente invención, se ha hallado que es posible producir sales en formas que son más de 80% cristalinas.

Se han eliminado las anteriores cláusulas 6, 8, 10, 12, 15, 18 y 20, que hacían referencia a figuras.

Se ha eliminado la expresión "*al menos uno de*", en las anteriores cláusulas 7, 9, 11, 14, 17 y 19.

Se han eliminado las anteriores cláusulas 25-35, relacionadas con la síntesis estereo-específica de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina,

El nuevo pliego reivindicatorio que contiene 13 reivindicaciones, todas ellas sustentadas en la descripción original de la invención, con un contenido que se ajusta a los límites impuestos por la memoria descriptiva original, por lo que no exceden el alcance de la invención.



COLOMBIA:

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com

Web: www.tmtamayo.com



TM TAMAYO

ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS

Se aclara al señor examinado que al momento de la solicitud se realizó un pago con recibo No. 11-0062323 por excedente de reivindicaciones mayores a 10. El nuevo pliego no excede el inicial, si no que por el contrario son menores al excedente pagado, como puede verificarlo en el expediente.

7.- Determinación del Estado de la técnica:

En cuanto a la falta de Novedad y Nivel Inventivo planteadas por el señor. Examinador, con base los documentos D1, D2 y D3 el solicitante manifiesta respetuosamente:

El nuevo pliego que presentamos consiste en una selección del arte previo. En particular, y tal como se ha hecho en varias solicitudes de patentes de la misma invención en otros países, la cláusula principal se ha modificado de modo de incluir la característica de la cláusula 3 dentro de la cláusula 1, es decir, la cristalinidad. Por lo tanto, la nueva cláusula 1 resulta:

“Una sal de adición, ácida y cristalina, de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil) pirimidina en donde el ácido se selecciona de ácido clorhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, maleico, fosfórico, 1-hidroxi-2-naftoico, cetoglutárico, malónico, L-tartárico, fumárico, cítrico, L-málico, hipúrico, L-láctico, benzoico, succínico, adípico, acético, nicotínico, propiónico, orótico, 4-hidroxibenzoico, di-p-toluoil-D-tartárico, di-p-anisoil-D-tartárico, di-benzoil-D-tartárico, 10-alcanforsulfónico, alcanforado, y phencyphos.”

La (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil) pirimidina en la forma de base libre es un aceite viscoso con limitada solubilidad en agua y estabilidad. Existe una necesidad de desarrollar formas salinas que muestren propiedades mejoradas, que incluyan pureza, estabilidad, solubilidad y biodisponibilidad. Las sales cristalinas, tal como se encuentran reivindicadas, presentan una mejora respecto de las referencias citadas. Como se establece en la solicitud, tal como fue presentada, la cristalinidad de las sales fue evaluada mediante difracción en polvo de Rayos X. La



COLOMBIA:

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com

Web: www.tmtamayo.com



TM TAMAYO
ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS

estabilidad de las sales a 40°C y humedad relativa del 75% fue determinada mediante el almacenamiento de las sales en una cámara húmeda por una semana. Con estos criterios, las sales de la reivindicación 2 se consideraron preferibles: el citrato (específicamente el monocitrato), orotato, y maleato (específicamente monomaleato). El citrato es la forma salina más preferida, específicamente el monocitrato.

El siguiente resumen detalla los resultados de un estudio realizado por el Solicitante sobre las sales en cuestión, que consistió en lo siguiente:

Se escogieron dos solventes para llevar a cabo estos ensayos para la sal: acetato de isopropilo y cianuro de metilo o acetonitrilo. El acetato de isopropilo produjo resultados interesantes en la selección preliminar de HCl. El tetrahidrofurano (THF) y metil-isobutil-cetona (MIBK) habían fallado previamente para disolver la base libre, lo que dio lugar a una mala elección de disolvente para obtener las sales. El acetonitrilo fue elegido sobre la base de la mayor solubilidad de la base libre en este disolvente. El alcohol isopropílico (IPA) y THF también fueron elegidos para madurar las gomas y los aceites obtenidos en la preparación de las sales, si no se obtuvo un sólido cristalino inicialmente.

Procedimiento:

La base libre (10 mg, 0,057 mmol) se disolvió en cualquiera de IPAc (acetato de isopropilo) o MeCN (acriló-nitrilo). Las soluciones se trataron a continuación con 1 eq. del correspondiente ácido, se calentó hasta 50 °C y se enfrió lentamente a temperatura ambiente durante la noche. Después, el disolvente se evaporó en vacío sin calentamiento, y los residuos se analizaron por XRPD. Los sólidos se almacenan entonces en la cámara de humedad a 40 °C y 75% de humedad relativa durante una semana, y re-analizaron mediante XRPD. En los casos en los que el experimento no dió un sólido cristalino, estas muestras fueron maduras en THF e IPA, y donde se obtuvo un sólido, este fue analizado mediante XRPD, y almacenado en la cámara de humedad durante una semana para evaluar la estabilidad.



COLOMBIA:

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com

Web: www.tmtamayo.com



TM TAMAYO

ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS

Todos los sólidos se analizaron mediante XRPD, y 1H-RMN. En todos los casos, los espectros de RMN fueron consistentes con las estructuras propuestas, y una se confirmó una estequiometría 1:1 por integración de las señales en los espectros de RMN o por cromatografía de iones. Se obtuvieron resultados muy prometedores para el citrato, orotato y di-p-toluoil-D-tartrato. Estas sales produjeron sólidos cristalinos que eran estables después de una semana en la cámara de humedad a 40 °C y 75% de humedad relativa. Estas sales fueron, por lo tanto, seleccionadas para llevar a cabo una investigación más detallada de las propiedades de su forma sólida. Aunque el 4-hidroxibenzoato, maleato y fumarato producidos eran sólidos cristalinos, estos eran delicuescentes en la cámara de humedad. Sin embargo, estas sales también se seleccionaron para llevar a cabo una investigación más detallada, con el objetivo de identificar nuevas formas sólidas, más estables, de estas sales.

Acompañamos las siguientes tablas, correspondientes al mono- y hemi-, respectivamente, a modo de referencia:

Resumen de la mono-sal

Ácido	Acetato de Isopropilo				Acetonitrilo			
	Obs. Iniciales	Después de la Evap. del solvente	Maduración en THF	Cám. Hum.	Obs. Iniciales	Después de la Evap. del solvente	Maduración en IPA	Cám. Hum.
HCl	Se investigará por separado				Se investigará por separado			
H ₂ SO ₄	Sólido pegajoso	Muestra deliscuesc.	Sólido amarillo pegajoso deliscuesc.		Sólido pegajoso	Muestra deliscuesc.	Parcialmente cristalino	
Ác. Metano-sulfónico	Sólido	Cristalino - XRPD1	N/A	Mtra. delisc.	Sólido	Muestra deliscuesc	N/A	
Ác. Maleico	Sólido	Cristalino - XRPD1	N/A	Mtra. delisc.	Sólido	Cristalino - XRPD1	N/A	Mtra. delisc
Ác. Fosfórico	Sólido pegajoso	Muestra deliscuesc.	Sólido amarillo pegajoso		Sólido pegajoso	Aceite	Aceite	
Ác. 1-hidroxi-2-naftoico	No se prod. sólidos	Aceite oscuro	Aceite oscuro		No se prod. sólidos	Aceite oscuro	Cristal / Aceite oscuro	
Ác. Ceto-Glutárico	Sólido pegajoso	Sólido pegajoso	Espuma pegajosa		No se prod. sólidos	Aceite oscuro	Cristal	
Ác. Malónico	Aceite	Aceite amarillo	Aceite amarillo		No se prod. sólidos	Aceite amarillo	Aceite	
Ác. L-	Sólido	Muestra	Sólido		Sólido	Muestra	Sólido	



COLOMBIA:
Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:
COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com

Web: www.tmtamayo.com



TM TAMAYO

ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS

Tartárico	pegajoso	deliscuesc.	amarillo pegajoso		pegajoso	deliscuesc	pegajoso	
Ác. Fumárico	Sólido pegajoso	Cristalino - XRPD1	N/A	Mtra. delisc.	Sólido pegajoso	Sólido pegajoso	N/A	
Ác. Cítrico	Sólido pegajoso	Muestra deliscuesc.		XRPD 1	Sólido pegajoso	Cristal	Cristalino - XRPD1	XRPD 1
Ác. L-Málico	Aceite	Aceite amarillo	Aceite oscuro		No se prod. Sólidos	Aceite amarillo	Cristal / aceite	
Ác. Hipúrico	No se prod. sólidos	Aceite oscuro	Aceite oscuro		No se prod. Sólidos	Aceite oscuro	Aceite oscuro	
Ác. L-Láctico	Aceite	Aceite oscuro	Aceite oscuro		No se prod. sólidos	Aceite oscuro	Aceite	
Ác. Benzoico	No se prod. sólidos	Aceite oscuro	Aceite oscuro		No se prod. sólidos	Aceite oscuro	Aceite	
Ác. Succínico	No se prod. sólidos	Aceite oscuro	Aceite oscuro		No se prod. sólidos	Aceite oscuro	Aceite	
Ác. Adípico	Aceite	Aceite oscuro	Aceite oscuro		Aceite	Aceite oscuro		
Ác. Acético	No se prod. Sólidos	Sólido pegajoso oscuro	Aceite oscuro		No se prod. sólidos	Aceite oscuro	Aceite oscuro	
Ác. Nicotínico	Aceite	Aceite oscuro	Sólido pegajoso oscuro		No se prod. sólidos	Aceite oscuro		
Ác. Propiónico	No se prod. sólidos	Aceite oscuro	Aceite oscuro		No se prod. sólidos	Aceite oscuro	Aceite oscuro	
Ác. Orótico	Sólido	Mayormen te amorfo- XRPD 1	N/A	XRPD 1	Sólido	Cristalino - XRPD1	N/A	XRPD 1
Ác. 4-hidroxi-benzoico	Sólido	XRPD 1	N/A	Mtra. delisc.	Sólido	XRPD 1	N/A	Mtra. delisc
Ác. di-p-toluoil-D-tartárico	Sólido	XRPD 1	N/A	XRPD 1	Sólido	XRPD 1	N/A	XRPD 1

Para la preparación de las hemi-sales, se siguió un procedimiento similar al descrito para las mono-sales, usando 0,5 eq. de ácido en lugar de 1 eq. de ácido. Los sólidos obtenidos se trataron y analizaron de la misma manera.

Sólo el hemi-citrato y hemi di-p-toluoil-D-tartrato produjeron sólidos cristalinos, aunque el hemi-citrato tuvo un comportamiento delicuescente en la cámara de humedad. Los espectros de 1H-RMN de estas dos sales fueron consistentes con las estructuras propuestas y sus estequiometrías también fueron confirmados por la integración de las señales de los contra-iones. El lote de base libre se había preparado 2-3 semanas antes de los ensayos de la hemi-sal, y se había almacenado en atmósfera de



COLOMBIA:
Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:
COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com

Web: www.tmtamayo.com



TM TAMAYO
ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS

7

nitrógeno en la nevera. Sin embargo, había aparecido un color rojo intenso en la muestra. Este material se analizó luego por RMN, y se observó que había tenido lugar una importante transformación del material, posiblemente por polimerización, aunque todavía había algo de base libre restante. Se concluyó que la base libre debe prepararse inmediatamente antes de su uso, para evitar la descomposición. La descomposición de la base libre puede haber afectado el rendimiento de la sal preparada, sin embargo, en los casos en los que se aisló un sólido cristalino (s); y el patrón de XRPD para dichas sales coincidió con sus homólogos a mayor escala.

Resumen de la hemi-sal

Ácido	Acetato de Isopropilo				Acetonitrilo			
	Obs. Iniciales	Después de la Evap. del solvente	Maduración en THF	Cám. Hum.	Obs. Iniciales	Después de la Evap. del solvente	Maduración en IPA	Cám. Hum.
H ₂ SO ₄	Aceite	Aceite amarillo	Aceite amarillo		Aceite	Aceite	Aceite	
Ác. Maleico	Aceite	Sólido pegajoso oscuro	Sólido pegajoso oscuro		Aceite	Aceite	Aceite	
Ác. Fosfórico	Aceite	Sólido pegajoso oscuro	Sólido pegajoso oscuro		Aceite	Sólido pegajoso oscuro	Sólido pegajoso oscuro	
Ác. Ceto-Glutárico	Aceite	Aceite	Aceite		Aceite	Aceite	Aceite	
Ác. Malónico	Aceite	Aceite oscuro	Aceite oscuro		Aceite	Aceite amarillo	Aceite oscuro	
Ác. L-Tartárico	Sólido	Sólido deliscuesc.	Aceite oscuro		Sólido	Sólido deliscuesc.	Sólido deliscuesc. Mayormente amorfo	Mtra. delisc.
Ác. Fumárico	Aceite	Cristal/ aceite oscuro	Sólido deliscuesc. Mayormente amorfo	Mtra. delisc.	Aceite	Sólido deliscuesc.	Mayormente amorfo	Mtra. delisc.
Ác. Cítrico	Aceite	Espuma pegajosa oscura.	XRPD 1	Mtra. Parc. Delisc.	Aceite	Sólido deliscuesc.	Aceite	
Ác. L-Málico	Aceite	Aceite oscuro	Aceite oscuro		Aceite	Aceite	Aceite	
Ác. Succínico	Aceite	Aceite oscuro	Aceite oscuro		Aceite	Aceite	Aceite	
Ác. Adípico	Aceite	Aceite oscuro	Aceite oscuro		Aceite	Aceite	Aceite	
Ác. di-p-toluoil-D-tartárico	Sólido	XRPD 1	XRPD 1	XRPD 1	Sólido	XRPD 1	XRPD 1	



COLOMBIA:
Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:
COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com
Web: www.tmtamayo.com



TM TAMAYO

ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS

Por lo tanto, el Solicitante manifiesta su intención de presentar una solicitud divisional referida a las formas amorfas.

Con respecto a la actividad inventiva de las formas salinas de la presente invención, el compuesto de la presente invención presenta desafíos relacionados con los procesos de síntesis. Como sabe cualquier expertos en la técnica, generalmente se prefieren las formas salinas sólidas para formulaciones orales, debido a su tendencia a exhibir estas propiedades en una forma preferencial, y en el caso de fármacos básicos, tales como (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil) pirimidina, las sales ácidas de adición son a menudo la forma salina preferida. Sin embargo, las diferentes formas salinas varían en gran medida en su capacidad para impartir estas propiedades, y tales propiedades no se pueden predecir con exactitud razonable.

Como se expone en los ejemplos de la presente memoria descriptiva, algunas sales son sólidas a temperatura ambiente, mientras que otras sales son aceites líquidos, viscosos o gomas a temperatura ambiente. Además, algunas formas salinas son estables al calor y la luz en condiciones extremas y otras se descomponen fácilmente en condiciones mucho más suaves. Por lo tanto, el desarrollo de una forma sal ácida de adición adecuada de este fármaco básico para su uso en una composición farmacéutica resultó ser un proceso altamente impredecible.

La síntesis de 5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil) pirimidina y su sal hemi-galactarato, su separación por cromatografía quiral en isómeros ópticos y las sales galactarato de los isómeros se describen en la publicación WO 04/078752. Experimentos DVS para el hemi-galactarato muestran un proceso de deshidratación-hidratación totalmente reversible. La sal hemi-galactarato es un di-hidrato pero esta forma sólo es estable entre 50 y 80% de humedad relativa y no se considera adecuada para la fabricación. Esta sal también forma una impureza amida entre el compuesto, 5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil) pirimidina, y el ácido galactárico durante las temperaturas utilizadas para su fabricación. Por lo tanto, se necesita una forma salina diferente con el fin de progresar con este compuesto. Como se ha indicado anteriormente, la variabilidad entre las formas salinas hace



COLOMBIA:

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com

Web: www.tmtamayo.com



TMTAMAYO

ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS

que sea imposible predecir qué formas salinas de la sustancia farmacológica exhibirán una adecuada pureza, estabilidad química, propiedades farmacéuticas, y las características que facilitan el manejo y procesamiento conveniente. Además, las composiciones que contienen el principio activo deben tener un tiempo de conservación adecuado. Es decir, que no deberían exhibir cambios significativos en características físico-químicas tales como, pero no limitadas a, la composición química, contenido de agua, densidad, higroscopicidad y solubilidad durante el almacenamiento durante un período de tiempo apreciable. Sólo ciertas formas salinas cumplen con estos criterios.

Con respecto a la frase "sustancialmente cristalina" en las anteriores reivindicaciones 3, 4, 13, y 16, se ha eliminado dicha expresión, y en su lugar se han utilizado los valores porcentuales específicos (mayor a 80%) para definir el término "sustancialmente", de acuerdo a lo establecido en la memoria descriptiva. Con relación a la cristalinidad, remarcamos el siguiente párrafo en la memoria descriptiva:

El nivel (%) de cristalinidad puede ser determinado por un experto en el arte usando la difracción de polvo de rayos X (XRPD). También se pueden usar otras técnicas, tales como NNR de estado sólido, FT-IR, espectroscopio de Raman, calorimetría diferencial de barrido (DSC) y microcalorimetría. Para compuestos de la presente invención, se ha hallado que es posible producir sales en formas que son más de 80% cristalinas.

Con las enmiendas a las reivindicaciones, el haber eliminado material no patentable, con la caracterización de cada una de ellas y además el haber eliminado las anteriores cláusulas 25-35, relacionadas con la síntesis estereo-específica de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil) pirimidina.

Lo que el solicitante ha desarrollado es la producción en gran escala. Los métodos sintéticos de la presente invención, junto con los nuevos compuestos sintéticos intermediarios, presentan un enfoque novedoso e inventivo para la fabricación del producto farmacéutico. En cuanto al



COLOMBIA:

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com

Web: www.tmtamayo.com



TMTAMAYO
ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS

método de síntesis, mostramos a continuación un extracto de la memoria descriptiva:

"El (R)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 1) se trata para dar (R)-3-(metilsulfonilo)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 2) que luego reacciona con malonato de dietilo y una base adecuada (por ejemplo, terc-butóxido o epóxido de potasio) para dar (R)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)malonato de dietilo (compuesto 3)."

"La hidrólisis del diéster 3 con hidróxido de potasio acuoso da ácido R)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)malónico (compuesto 4), que se descarboxila para dar ácido (R)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)acético (compuesto 5)."

"La reducción del compuesto 5 da (R)-3-(2-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 6), que puede reaccionar con cloruro de metanosulfonilo y luego yoduro de sodio para dar (R)-3-(2-(metilsulfonilo)etil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 7) y (R)-3-(2-yodoetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 8), respectivamente."

"Finalmente, el tratamiento del compuesto 8 con terc-butóxido de potasio da el compuesto 9.

"El acoplamiento catalizado con paladio del compuesto 9 con 5-bromopirimidina da (R)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (10), que se desprotege en el paso final para dar (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (11)."

El Solicitante pretende proteger entonces el nuevo procedimiento sintético, ya que presenta un avance sobre la técnica citada. Para ello, se ha incorporado la cláusula 13, en la que el procedimiento es descrito por una sucesión de etapas, y está debidamente sustentado en la memoria descriptiva.

De acuerdo con el nuevo pliego reivindicatorio anexo, la presente invención cumple con los requisitos de patentabilidad exigidos en el Art. 14 de la Decisión 486/2000 de la C.A.N, en el sentido de Novedad, Nivel inventivo y Aplicación Industrial.



COLOMBIA:
Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:
COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com

Web: www.tmtamayo.com



TM TAMAYO
ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS

Por lo antes expuesto, ruego a usted dar por subsanado dicho requerimiento, sin perjuicio de lo cual desde ya nos acogemos a lo dispuesto por el inciso segundo del artículo 45 de la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones que a la letra dice: "(...) Cuando la oficina nacional competente estimare que ello es necesario para los fines del examen de patentabilidad, podrá notificar al solicitante dos o más veces (...)" (Subrayado para destacar).

NOTIFICACIONES

Mi poderdante y yo recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi Oficina de Abogado ubicada en la Carrera 13A No. 28-38 Ofc. 230 MZ. 2 Parque Central Bavaria de la ciudad de Bogotá D.C.

Del señor Jefe,

CARLOS ORLANDO MAYA RODRÍGUEZ

No.17.117.818 expedida en Bogotá,

T.P No. 17.402 del C.S.J.



COLOMBIA:

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com

Web: www.tmtamayo.com

REIVINDICACIONES

1. Una sal de adición, ácida y cristalina, de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina caracterizada porque el ácido se selecciona de ácido clorhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, maleico, fosfórico, 1-hidroxi-2-naftoico, cetoglutarico, malónico, L-tartárico, fumárico, cítrico, L-málico, hipúrico, L-láctico, benzoico, succínico, adípico, acético, nicotínico, propiónico, orótico, 4-hidroxibenzoico, di-p-toluoil-D-tartárico, di-p-anisoil-D-tartárico, di-benzoil-D-tartárico, 10-alcanforsulfónico, alcanforado, y phencyphos.
2. La sal de adición, ácida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el ácido es ácido cítrico, orótico, o maleato.
3. Una sal de adición, ácida y cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque es monocitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina.
4. La sal de adición, ácida y cristalina, monocitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de acuerdo con la reivindicación 3 caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende los siguientes picos:

2θ
11,02
20,01
22,06
24,66
32,13
33,35
34,61
35,96
38,65
40,23

5. La sal de adición, ácida y cristalina, monocitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de acuerdo con la reivindicación 3 caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende los siguientes picos:

2θ
9,43
12,24
16,24
18,38
19,18
19,48
21,52

22,89
23,08
24,28
30,77
31,27
32,36
33,09
34,86
37,26
37,63
39,47

6. La sal de adición, ácida y cristalina, monocitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de acuerdo con la reivindicación 3 caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende los siguientes picos:

2 θ
5,05
10,81
14,06
15,20
17,43
23,47

24,21
25.52
26,95

7. Una sal de adición, ácida y cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque es monoórato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina.
8. La sal de adición, ácida y cristalina, monoórato (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende los siguientes picos:

2θ
2,55
6,54
8,66
13,26
14,56
15,98
17,47
18,53
19,30
20,26

21,05
22,02
23,14
24,32
25,56
26,87
27,84
28,76
29,53

9. Una sal de adición, ácida y cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque es mono-maleato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina.

10. La sal de adición, ácida y cristalina, monomaleato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de acuerdo con la reivindicación 9 caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende los siguientes picos:

2 θ
12,81
16,09
18,00
19,07

24,49
26.40
26.04
27.88

11. La sal de adición, ácida y cristalina, monomaleato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de acuerdo con la reivindicación 9 caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende los siguientes picos:

2θ
4,31
16,56
18,29
18,78
19,64
20,27
21,02
21,46
21.90
22,43
22,86
25.40
25.73

26,15
26,56
27,40
28,59
29,57

12. Una composición farmacéutica caracterizada que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
13. Un método para la fabricación de la sal de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque comprende las etapas de:
- a) tratar (R)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo para dar (R)-3-(metilsulfonilo)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo
 - b) hacer reaccionar el (R)-3-(metilsulfonilo)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo con dietilmalonato para dar (R)-2-(1-(ter-butoxicarbonil)pirrolidín-3-il)malonato de dietilo
 - c) hidrolizar el (R)-2-(1-(ter-butoxicarbonil)pirrolidín-3-il)malonato con hidróxido de potasio acuoso para dar

ácido (R)-2-(1-(ter-butoxicarbonil)pirrolidín-3-il)
malónico

- d)** decarboxilar el ácido (R)-2-(1-(ter-butoxicarbonil)pirrolidín-3-il) malónico para dar ácido (R)-2-(1-(ter-butoxicarbonil)pirrolidín-3-il) acético
- e)** reducir el ácido (R)-2-(1-(ter-butoxicarbonil)pirrolidín-3-il) acético para dar ter-butyl (R)-3-(2-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxilato
- f)** hacer reaccionar el ter-butyl (R)-3-(2-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxilato con cloruro de metanosulfonilo para dar ter-butyl (R)-3-(2-(metilsulfonilo)etil)pirrolidina-1-carboxilato
- g)** hacer reaccionar el ter-butyl (R)-3-(2-(metilsulfonilo)etil)pirrolidina-1-carboxilato con ioduro de sodio para dar ter-butyl (R)-3-(2-iodoetil)pirrolidina-1-carboxilato
- h)** tratar el (R)-3-(2-iodoetil)pirrolidina-1-carboxilato con terbutóxido de potasio para dar ter-butyl (R)-3-vinilpirrolidina-1-carboxilato
- i)** acoplamiento con catalización por paladio de ter-butyl (R)-3-vinilpirrolidina-1-carboxilato con 5-bromopirimidina para dar (R)-1-(ter-butoxicarbonil)-5-(E-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

- j) desproteger la (R)-1-(ter-butoxicarbonil)-5-(E-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina para dar (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina.
- k) Mezclar la base libre, o una solución de la base libre de (R) -5 - ((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil) pirimidina adecuadamente pura en un solvente adecuado, con ácido en forma pura o como una solución de ácido en solvente, típicamente de 0,5 a 1 equivalentes del ácido,
- l) (a) enfriar la solución de sal resultante si es necesario para provocar la precipitación, o
- (b) agregar un anti-solvente adecuado para provocar la precipitación, o
- (c) evaporar el primer solvente y agregar un solvente nuevo y repetir ya sea las etapas (ii) (a) o la etapa (ii) (b), y
- m) filtrar para recoger la sal, y
- n) recristalizar opcionalmente.