



No. 07-101002- -00007-0000

Fecha: 2011-07-26 16:37:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Follos: 9

As. 105.067

Señor

DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **07 101002**– solicitud de patente de invención a favor de **SHIRE CANADA INC.** Título **PROCESOS Y METODOS PARA LA PREPARACION DE CIS-2-HIDROXIMETIL-4-(CITOSIN-1-IL)-1,3-OXATIOLANO OPTICAMENTE ACTIVAS O SALES ACCEPTABLES FARMACEUTICAMENTE DEL MISMO**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al concepto técnico numero 1119 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 29 de abril de 2011.

1. Reivindicaciones

Con el ánimo de subsanar las objeciones planteadas por el señor Examinador, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio de 1-50 reivindicaciones, el cual reemplaza las reivindicaciones 1-72 del pliego anterior, y en donde no se amplía en ningún momento la materia inicialmente divulgada y encuentra entero sustento en la descripción.

Las reivindicaciones independientes 1 y 19 han sido limitadas a un método para la resolución de (+/-)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1-il)-1-3-oxatiolano mediante el uso del ácido quiral (1R)-(-)-10-alcanforsulfónico en presencia de un ácido aquiral.

Por su parte, la nueva reivindicación 41 tiene un alcance más amplio que las reivindicaciones anteriores en la medida que esta reivindicación revela el uso de diferentes ácidos quirales para la resolución de un gran número de compuestos de fórmula (III). Al igual que las reivindicaciones 1 y 19, la reivindicación 41 menciona el uso de un ácido aquiral.

En este orden de ideas, el alcance del nuevo pliego es necesario para proteger adecuadamente la invención, por lo que solicito al señor examinador aceptar el nuevo pliego reivindicatorio y tener como superada la objeción.

2. Nivel inventivo

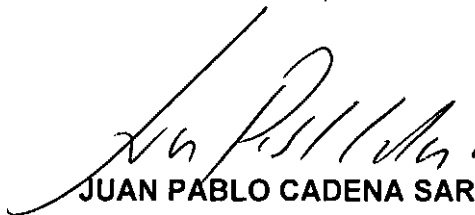
De acuerdo a la nueva reivindicación 1, la resolución de la mezcla racémica se lleva a cabo en presencia de ácido quiral (1R)-(-)-10-alcanforsulfónico como ácido quiral en presencia de un ácido aquiral como ácido clorhídrico. La presencia de dicho ácido aquiral no se sugiere ni es evidente a partir de las enseñanzas de D1.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la decisión 486.

3. Anexos

3.1. Nuevo pliego reivindicatorio.

Del Señor Director,


JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

REIVINDICACIONES

1. Un método para la resolución de (+/-)- cis-2-hidroximetil-4-(cytosin-1'-il) -1,3-oxatolano, dicho método comprende las etapas de:

- a) disolver y calentar una mezcla racémica de (+/-)- cis-2-hidroximetil-4-(cytosin-1'-il) - 1,3-oxatolano en un disolvente en presencia de ácido (1R) - (-) -10-alcanforsulfónico y un ácido aquiral, con el fin de formar una solución que comprende las dos sales diastereoisoméricas siguientes:

sal de (-)-Cis-2-hidroximetil-4-(cytosin-1'-il)-1,3-oxatolano • (1R)-(-)-10-alcanforsulfonato

sal de (+)-Cis-2-hidroxi-4-(cytosin-1'-il) -1,3-oxatolano • (1R)-(-)- 10-alcanforsulfonato

- b) permitir que la solución se enfríe con el fin de promover la cristalización de las sales diasteromérica;
- c) recuperar los cristales formados en la etapa b), dichas sales que comprenden una mezcla ópticamente activa de las dos sales diasteromérica, y
- d) tratar dicha mezcla ópticamente activa de dichas dos sales diasteroméricas para eliminar el ácido (1R)-(-)- 10-alcanforsulfónico con el fin de obtener una mezcla ópticamente activa de cis-2-hidroximetil-4-(cytosin-1'-il) -1,3-oxatolano.

2. El método según la reivindicación 1, en donde dicha mezcla ópticamente activa de dichas dos sales diasteroméricas comprende un exceso de (-)-cis-2-hidroximetil-4-(cytosin-1'-il) -1,3-oxatolano • (1R)-(-)- 10-alcanfor-sulfonato sobre la sal de (+)-cis-2-hidroximetil-4-(cytosin-1'-il) -1,3-oxatolano • (1R)-(-)- 10-alcanforsulfonato.

3. El método según la reivindicación 1 ó 2, en donde dicha mezcla ópticamente activa de cis-2-hidroximetil-4-(cytosin-1'-il) -1,3-oxatolano tiene un exceso enantiomérico superior al 60%.

4. El método según la reivindicación 3, en donde el exceso enantiomérico es superior al 70%.

- 
5. El método según la reivindicación 3, en donde el exceso enantiomérico es superior al 80%.
 6. El método según la reivindicación 3, en donde el exceso enantiomérico es superior al 90%.
 7. El método según la reivindicación 3, en donde el exceso enantiomérico es superior al 95%.
 8. El método según la reivindicación 3, en donde el exceso enantiomérico es superior al 98%.
 9. El método según la reivindicación 3, en donde el exceso enantiomérico es superior al 99%.
 10. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que dicho ácido aquiral es el ácido clorhídrico.
 11. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el solvente es una mezcla de disolvente acuoso / orgánico.
 12. El método según la reivindicación 11, caracterizado porque el disolvente orgánico es metanol o isopropanol.
 13. El método según la reivindicación 12, en el que el disolvente es una mezcla de 95% de agua y 5% de metanol.
 14. El método según la reivindicación 12, en el que el disolvente es una mezcla de 50% de agua y 50% de isopropanol.
 15. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde en la etapa a), la mezcla se calienta a una temperatura entre la temperatura ambiente y 70 ° C.
 16. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde en la etapa b), la mezcla se enfría a una temperatura entre temperatura ambiente y - 10 ° C.

17. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, el que la etapa d) se lleva a cabo mediante la circulación de dicha mezcla ópticamente activa de dichas dos sales diastereoisoméricas hechas en el paso c) a través de una columna de intercambio iónico.
18. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que el rendimiento global de (-)-cis-2-hidroximetil-4-(cytosin-1'-il) -1,3-oxatolano es al menos 25%.
19. Un proceso para la producción de (-)-cis-2-hidroximetil-4-(cytosin-1'-il) -1,3-oxatolano cristalino que comprende:
- a) hacer reaccionar cis-2-hidroximetil-4-citosin-1'-il)-1,3-oxatolano con un ácido quiral y un ácido aquiral para producir una sal diasteromérica y una sal enantiomérica, en el que dicho ácido quiral es ácido (1R)-(-)- 10-alcanforsulfónico, y la reacción produce una sal de ácido quiral que es una mezcla de (-)-cis-2-hidroximetil-4-(cytosin-1'-il) -1,3-oxatolano • ácido (1R)-(-)- 10-alcanforsulfónico y (+)-cis-2-hidroximetil-4-(cytosin-1'-il)-1,3-oxatolano • ácido (1R)-(-)-10-alcanforsulfónico, donde el cis-2-hidroximetil-4-(cytosin-1'-il) -1,3-oxatolano se hace reaccionar con una cantidad media molar de (1R)-(-)- 10-alcanforsulfónico, dicha cantidad molar con respecto a cis-2-hidroximetil-4-(cytosin-1'-il) -1,3-oxatolano;
 - b) recuperar dicho (-)-cis-2-hidroximetil-4-(cytosin-1'-il) -1,3-oxatolano • ácido (1R)-(-)- 10-alcanforsulfónico, y
 - c) convertir dicho (-)-cis-2-hidroximetil-4-(cytosin-1'-il) -1,3-oxatolano • ácido (1R)-(-)- 10-alcanforsulfónico en dicho (-) - cis-2-hidroximetil-4-(cytosin-1'-il) -1,3-oxatolano cristalino;

donde la etapa a) se lleva a cabo en presencia de una mezcla de disolvente acuoso / orgánico, y el rendimiento global de (-)-cis-2-hidroximetil-4-(cytosin-1'-il) -1,3-oxatolano ácido es por lo menos 25%.

20. El proceso según la reivindicación 19, en el que dicho ácido aquiral es el ácido clorhídrico.
21. El proceso según la reivindicación 19 ó 20, en el que la etapa a) se lleva a cabo en presencia de una mezcla de alcohol isopropílico y agua como solvente de mezcla.
22. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, en donde la cantidad resultante de (-)-cis-2-hidroximetil-4-(cytosin-1'-il) -1,3-oxatolano • ácido (1R) - (-)-10-alcanforsulfónico en el paso a) es al menos el 90,9% basado en la cantidad total de sal del ácido quiral obtenido.

23. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, en el que el rendimiento de la sal del ácido quiral obtenido en el paso a) es por lo menos un 36%.
24. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, en el que el rendimiento de la sal del ácido quiral obtenido en el paso a) es al menos el 52,6%.
25. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 24, en donde en la etapa a) el *cis*-2-hidroximetil-4-(*cytosin*-1'-il) -1,3-oxatolano se hace reaccionar con una cantidad molar de dicho ácido quiral, donde dicha cantidad molar es con respecto al *cis*-2-hidroximetil-4-(*cytosin*-1'-il) -1,3-oxatolano.
26. El proceso según la reivindicación 25, donde el ácido quiral es el ácido clorhídrico.
27. El proceso según la reivindicación 19 ó 20 en que la etapa a) se lleva a cabo en presencia de una mezcla de metanol y agua como la mezcla de disolventes.
28. El proceso según la reivindicación 27, en donde la producción de sal de ácido quiral obtenido en el paso a) es al menos el 78,7%.
29. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 28, en la que (-)-*cis*-2-hidroximetil-4-(*cytosin*-1'-il)-1,3-oxatolano se obtiene en un exceso enantiomérico de 60% o más.
30. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 28, en la que (-)-*cis*-2-hidroximetil-4-(*cytosin*-1'-il)-1,3-oxatolano se obtiene en un exceso enantiomérico de 70% o más.
31. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 28, en la que (-)-*cis*-2-hidroximetil-4-(*cytosin*-1'-il)-1,3-oxatolano se obtiene en un exceso enantiomérico de 80% o más .
32. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 28, en la que (-)-*cis*-2-hidroximetil-4-(*cytosin*-1'-il)-1,3-oxatolano se obtiene en un exceso enantiomérico de 90% o más .
33. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 28, en la que (-)-*cis*-2-hidroximetil-4-(*cytosin*-1'-il)-1,3-oxatolano se obtiene en un exceso enantiomérico de 95% o más.

34. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 28, en el que el (-)-cis-2-hidroximetil-4-(cytosin-1'-il)-1,3-oxatolano se obtiene en un exceso enantiomérico del 98% o más.
35. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 28, en la que (-)-cis-2-hidroximetil-4-(cytosin-1'-il)-1,3-oxatolano se obtiene en un exceso enantiomérico de 99% o más .
36. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 35, que comprende además el paso de eliminar el exceso de ácido (1R)-(-)- 10-alcanforsulfónico antes de recuperar la sal diastereomérica (-)-cis-2-hidroximetil-4-(cytosin-1'-il) -1,3-oxatolano • ácido (1R)-(-)- 10-alcanforsulfónico.
37. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 36, el que la etapa a) comprende una etapa de calentamiento seguido de una etapa de enfriamiento.
38. El método según la reivindicación 37, caracterizado porque en la etapa de calentamiento de la etapa a), la mezcla se calienta a una temperatura entre temperatura ambiente y 70 ° C.
39. El método según la reivindicación 37 o 38, en donde en la etapa de enfriamiento de la etapa a), la mezcla se enfría a una temperatura entre la temperatura ambiente y -10 ° C.
40. Un compuesto que tiene la fórmula:

(-)-Cis-2-hidroximetil-4-(cytosin-1'-il)-1,3-oxatolano • (1R)-(-)- 10-alcanforsulfonato;

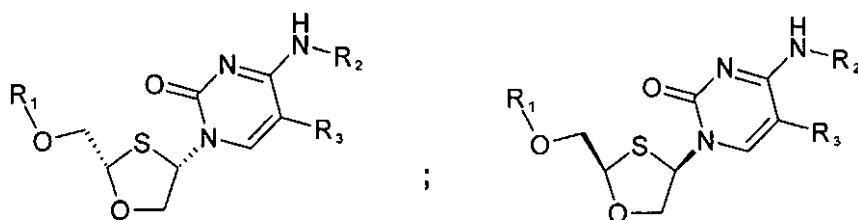
(-)-Cis-2-hidroximetil-4-(cytosin-1'-il)-1,3-oxatolano • (1S)-(+)- 10-alcanforsulfonato

(+)-Cis-2-hidroximetil-4-(cytosin-1'-il)-1,3-oxatolano • (1R)-(-)-10-alcanforsulfonato,

o

(+)-Cis-2-hidroximetil-4-(cytosin-1'-il)-1,3-oxatolano • (1S)-(+)- 10-alcanfor sulfonato.

41. Un proceso para producir un compuesto ópticamente activo de fórmula I o fórmula II:



en la que:

R^1 es H, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , arilalquilo C_{6-12} , (CO) C_{1-6} , alquilo, (CO) O-alquilo C_{1-6} , (CO) C_{6-12} arilo, o (CO) arilalquilo C_{6-12} ;

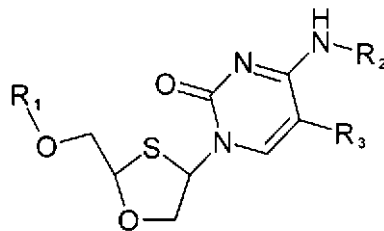
R^2 es H, alquilo C_{1-6} o CO- R^5 ;

R^3 es H, alquilo C_{1-6} , bromo, cloro, flúor, yodo o CF_3 , y

R^5 es H o alquilo C_{1-6} ;

dicho proceso que comprende

- a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula III en configuración cis:



con un ácido quiral y un ácido aquiral para producir una mezcla de dos sales diastereoméricas y una sal enantiomérica, en el que dicho ácido quiral es ácido (1R)-(-)-10-alcanforsulfónico, ácido (-)-2,3-dibenzoil-L-tartárico, ácido (+)-L-tartárico o ácido (-)-L-málico;

- b) recuperar una mezcla de dichas dos sales diastereoméricas que contiene un exceso de uno de dichos dos sales diastereoméricas, y
- c) convertir una de dichas dos sales diastereoméricas en dicho compuesto ópticamente activo de fórmula I o de fórmula II.

42. Un método según la reivindicación 41, en la que:

dicho compuesto de fórmula III es (+/-)-cis-2-hidroximetil-4-(cytosin-1'-il)-1,3-oxatolano,

en a) una mezcla racémica de (+/-)-cis-2-hidroximetil-4-(cytosin-1'-il)-1,3-oxatolano se disuelve en un disolvente y se calienta en presencia de un ácido quiral y un ácido aquiral para formar una solución que comprende las dos sales diastereoisoméricas siguientes:

(-)-Cis-2-hidroximetil-4-(cytosin-1'-il)-1,3-oxatolano • sal quiral, y

(+)-Cis-2-hidroximetil-4-(cytosin-1'-il)-1,3-oxatolano • sal quiral;

en b) la solución se enfría a promover la cristalización de dichas sales diastereoisoméricas, y la recuperación de los cristales resultantes, donde dichos cristales comprenden una mezcla ópticamente activa de las dos sales diastereoisoméricas, y

en c) dicha mezcla ópticamente activa de dichas dos sales diastereoisoméricas es tratada para eliminar el ácido (1R)-(-)-10-alcanforsulfónico a fin de obtener una mezcla ópticamente activa de cis-2-hidroximetil-4-(cytosin-1"-il)-1,3-oxatolano.

43. El método según la reivindicación 41 ó 42, en el que dicho ácido aquiral es ácido clorhídrico.
44. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 43, en el que el solvente es una mezcla de disolvente acuoso / orgánico.
45. El método según la reivindicación 44, en el que el disolvente orgánico es metanol o isopropanol.
46. El método según la reivindicación 45, en el que el disolvente es una mezcla de 95% de agua y 5% de metanol.
47. El método según la reivindicación 45, en el que el disolvente es una mezcla de 50% de agua y 50% de isopropanol.
48. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 47, en donde en la etapa a), la mezcla se calienta a una temperatura entre la temperatura ambiente y 70 ° C.
49. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 48, en donde en la etapa b), la mezcla se enfría a una temperatura entre la temperatura ambiente y -10 ° C.
50. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 49, en la que c) se realiza mediante la circulación de dicha mezcla ópticamente activa de dichos dos sales diastereoisoméricas a través de una columna de intercambio iónico