Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

CAP

Consejo para la Mejora Regulatoria — APROBADO COFEMER

[x] Solicitud de Patente [ ] Solicitud de Registro de Modelo de Utilidad	Uso exclusivo Delegaciones y Subdelegaciones de la Secretaría d Economía y Oficinas Regionales de IMPI.
[ ] Solicitud de Registro de Diseño Industrial, especifique cuál: [ ] Modelo Industrial [ ] Dibujo Industrial	Sello Folio de entrada Fecha y hora de recepción

INSTITUTO MEXICANO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
Dirección Divisional de Patentes
OFICINA REGIONAL DEL BAJIO
Solicitud Expediente: MX/a/2014/011094
Fecha: 15/SEP/2014 Hora: 14:48:07
Folio: MX/E/2014/065686 482946
MX/E/2014/065686

Antes de llenar la forma lea las consideraciones generales al reverso

I DATOS DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S)

El solicitante es el inventor [ ] El solicitante es el causahabiente [x]

1) Nombre (s): UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

2) Nacionalidad (es): MEXICANA

3) Domicilio; calle, número, colonia y código postal: LASCURAIN DE RETANA NO 5 COLONIA CENTRO, CP 36000

Población, Estado y País: GUANAJUATO, GUANAJUATO, MEXICO

4) Teléfono (clave): 014737320006 EXT 5059 Y 4501 5) Fax (clave): 014737320006 EXT 5059

II DATOS DEL (DE LOS) INVENTOR(ES)

6) Nombre (s): IGNACIO RENÉ GALINDO ESQUIVEL, ELVIRA CAROLINA PEREDO ZAVALA

7) Nacionalidad (es): MEXICANA

8) Domicilio; calle, número, colonia y código postal: LASCURAIN DE RETANA NO 5 COLONIA CENTRO, CP 36000

Población, Estado y País: GUANAJUATO, GUANAJUATO, MEXICO

9) Teléfono (clave): 014737320006 EXT 5012 Y 4501 10) Fax (clave): 014737329312

III DATOS DEL (DE LOS) APODERADO (S)

11) Nombre (s): MARÍA ISABEL RODRÍGUEZ AGUILERA 12) R G P: RGP-DDAJ- 23868

13) Domicilio; calle, número, colonia y código postal: CALZADA DE GUADALUPE NO 5 COLONIA CENTRO, CP 36000

Población, Estado y País: GUANAJUATO, GUANAJUATO, MEXICO 14) Teléfono (clave): 014737320006 EXT. 4501

15) Fax (clave): 014737329312

16) Personas Autorizadas para oír y recibir notificaciones: HÉCTOR AXEL CONTRERAS ALVAREZ, MAYRA PATRICIA MOSQUEDA GONZÁLEZ, DIEGO ISMAEL ALVARADO CASTRO

17) **Denominación o Título de la Invención:** MÉTODO PARA LA SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE WARFARINA EMPLEANDO UNA SERIE DE CATALIZADORES QUIRALES HETEROGÉNEOS SÓLIDOS

18) **Fecha de divulgación previa** Día Mes Año	19) **Clasificación Internacional** **uso exclusivo del IMPI**
20) **Divisional de la solicitud** Número / Figura jurídica	21) **Fecha de presentación** Día Mes Año

22) **Prioridad Reclamada:**

País	Fecha de presentación Día Mes Año	No. de serie

Lista de verificación (uso interno)

No. Hojas		No. Hojas	
1	Comprobante de pago de la tarifa	4	Documento de cesión de derechos
16	Descripción y reivindicación (es) de la invención		Constancia de depósito de material biológico
	Dibujo (s) en su caso		Documento (s) comprobatorio(s) de divulgación previa
1	Resumen de la descripción de la invención		Documento (s) de prioridad
1	Documento que acredita la personalidad del apoderado		Traducción
			TOTAL DE HOJAS 23

Observaciones: 1 carta sol cesión. 1 solic.

Bajo protesta de decir verdad, manifiesto que los datos asentados en esta solicitud son ciertos.

MARÍA ISABEL RODRÍGUEZ AGUILERA — Nombre y firma del solicitante o su apoderado

GUANAJUATO, GTO 29 DE MAYO DE 2014 — Lugar y fecha

IMPI-00-009

MEXPOST
PAQUETERÍA Y MENSAJERÍA EXPRESS

OFICINA RECEPTORA

OFICINA DESTINO

ELABORO (NOMBRE Y FIRMA DEL EMPLEADO)

EE84360392 9MX

REMITENTE (Sender)

CONTRATO: IMP09001

TELÉFONO:

REMITENTE (NOMBRE Y CONTACTO, CALLE, No. INTERIOR/EXTERIOR Y COLONIA): ORB. PASEO DEL HORAL #106 3er PISO Col. JARDINES DEL HORAL

C.P.: 37160

CIUDAD: LEON

ESTADO: GUANAJUATO

PAÍS: MEXICO

EMAIL:

PESO: 1.10

FORMA DE PAGO:

PESO VOLUMEN:

NO ACEPTA SEGURO:

DIMENSIONES:

FACTURA No.:

DECLARACIONES (Custom Declarations)

DESCRIPCIÓN DEL CONTENIDO:

- REGALOS
- MUESTRAS COMERCIALES
- DOCUMENTO
- OTRO

VALOR DECLARADO:

NOMBRE Y FIRMA DEL REMITENTE:

- SOBRE
- PAQUETE

SEGURO:

PORTE:

EMBALAJE:

FLEJE:

ACUSE DE RECIBO:

SUBTOTAL:

IVA:

TOTAL:

DESTINATARIO (Addressee)

EMAIL:

DESTINATARIO (NOMBRE Y CONTACTO, CALLE, No. INTERIOR/EXTERIOR Y COLONIA): EDGAR ALONSO ALAN HERNANDEZ GALINDO
ARENAL #550 PLANTA BAJA
Col. TEPEPAN XOCHIMILCO

C.P.: 16020

CIUDAD: MEXICO. D.F.

PAÍS: MEXICO

ESTADO:

TELÉFONO:

INTENTOS DE ENTREGA

1ER AVISO FECHA Y HORA:

2DO AVISO FECHA Y HORA:

VENTANILLA FECHA Y HR:

MENSAJERO, CLAVE Y FIRMA:

NOMBRE, FIRMA DE LA PERSONA QUE ESTÁ RECIBIENDO: Edgar Alonso Alan Galindo

FECHA Y HORA DE ENTREGA:

CAUSAL DE DEVOLUCIÓN:

- DOMICILIO INSUFICIENTE.
- DESCONOCIDO EN EL DOMICILIO
- NO RECLAMADA (TÉRMINO DE LEY).
- REHUSADA POR EL INTERESADO.
- CAMBIO DE DOMICILIO.
- FALLECIÓ.

INDICACIONES DE ENTREGA

Servicio	Ref	Sábado	Vis(#)	Aviso	Vent

FECHA DEVOLUCIÓN:

REFERENCIAS PARA DEVOLUCIONES:

ETIQUETA AR

RECIBIDO
18 SET. 2014
COORDINACIÓN DEPARTAMENTAL DE RECEPCIÓN Y CONTROL DE DOCUMENTOS
DIRECCIÓN DIVISIONAL DE PATENTES

AV. CEYLAN No. 468, COSMOPOLITA, MÉXICO, D.F.
ACLARACIONES 5385-0901 EXTS. 45029, 45124, 45123, 45133, 55149
RECOLECCIONES 5133-0712 01-800-0014-683
VENTAS 01(55) 5340-3300 EXTS. 15584, 15750, 15217, 15764, 15726 Y 15758
CALL CENTER 01 800 701 7000

oficina de destino

EMS MEXPOST

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

LINEA DE CAPTURA PARA PAGO DE SERVICIOS

LINEA DE CAPTURA (REFERENCIA BANCO)
01001882293199858281

FOLIO FEPS (USO EXCLUSIVO DEL IMPI)
10018822931

*VIGENTE HASTA :	TOTAL A PAGAR:
04/11/2014	$4,160.29

10018822931

Concepto	Cantidad	Artículo	Importe
Por la presentación de solicitudes de patente, así como por los servicios a que se refiere	1	1a	$3,586.46

Esta referencia sólo deberá ser pagada y presentada an la vez.

Para que su pa erifique que el número ura sea igu compro

INSTITUTO MEXICANO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
Dirección Divisional de Patentes

OFICINA REGIONAL DEL BAJIO
Expediente: MX/a/2014/011094
Fecha: 15/SEP/2014 Hora: 14:48:07
Pago Asociado a la Solicitud
Folio: MX/E/2014/065686
FEPS: 010018822931

50% DE DESCUENTO	TOTAL TARIFA	$3,586.46
INSTITUCIONES EDUCATIVAS	I.V.A	$573.83
	SUBTOTAL	$4,160.29
--- CUATRO MIL CIENTO SESENTA PESOS 29/100 MN ---	ACTUALIZACIO	$0.00
	RECARGOS	$0.00
	TOTAL A PAGAR	$4,160.29

Este documento podrá ser recibido en las ventanillas del IMPI como referencia de pago acompañando del comprobante bancario y la documentación del trámite.

☐ BBVA Bancomer Convenio CIE 976075

☐ Banamex PA: 3807 - 01

☐ Scotiabank No. de Cliente 1514

☐ GRUPO FINANCIERO BANORTE No. de Emisora 82833

Únicamente para pago en ventanilla

No se recibirán cheques salvo que sean del mismo banco.

DATOS DEL TITULAR O SOLICITANTE	ANOTACIONES
NOMBRE: Universidad de Guanajuato DIRECCIÓN: Calle Lascurain de Retana No. Ext. 5 Col. Zona Centro C.P. 36000 GUANAJUATO GUANAJUATO RFC: UGU450325KY2	Método para la síntesis estereoselectiva de warfarina con una serie de catalizadores quirales heterogéneos sólidos Dr. Ignacio Galindo

Recibimos para pago, cobro o depósito en cuenta de su último tenedor conforme a los Arts 7o 33o Y 269 de la L.G.T.O.C
04 CAJA 04
11-210
072 15 SEP 2014
Y por conducto de la Cámara de Compensación Local, en caso de ser título compensable
Banco Mercantil del Norte, S.A.
Institución de Banca Múltiple
Grupo Financiero BANORTE

LA VIGENCIA CORRESPONDE A LA FECHA LÍMITE PARA REALIZAR EL PAGO EN VENTANILLA BANCARIA
PODRÁ OBTENER SU FACTURA ELECTRÓNICA A MAS TARDAR AL TERCER DÍA HÁBIL A PARTIR DE LA FECHA DE PAGO EN: https://eservicios.impi.gob.mx
ESTE FORMATO NO CONSTITUYE UN COMPROBANTE FISCAL
CONSERVE COPIA DE ESTE DOCUMENTO Y DE SU COMPROBANTE BANCARIO PARA CUALQUIER ACLARACION DE SU PAGO.

México, D.F., a 15 **de** Septiembre **del** 2014.

Solicitud No. _____ **Inicial** (X)

Bajo protesta de decir verdad declaro, con respecto al beneficio en la Cuarta Disposición General de la tarifa por los servicios que presta este H. Instituto, de encontrarme en el supuesto abajo señalado, por lo que solicito el 50% de descuento de la tarifa establecida para el Artículo 1a.

Hago la presente declaración en cumplimiento de dicha disposición, según el acuerdo por el que se da a conocer la tarifa por los servicios que presta el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial, publicado en el Diario Oficial de la Federación con fecha 23 de Agosto de 1995.

Marque con una (x)

Inventores o Persona Física	( )
Micro o Pequeña Industrial	( )
Instituciones de Educación Superior Públicas o Privadas	(X)
Instituciones de Investigación Científica y Tecnológica del Sector Público	( )

A T E N T A M E N T E,

Nombre: María Isabel Rodríguez Aquilera.

Firma: María Isabel Rodríguez a

SOLICITANTE ( ) **APODERADO** (X)

Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial

DIRECCIÓN DIVISIONAL DE ASUNTOS JURÍDICOS
SUBDIRECCIÓN DIVISIONAL DE REPRESENTACIÓN LEGAL

EXPEDIENTE: **RGP-DDAJ-23868**
OFICIO: **SDRL.2013.2841**
ASUNTO: Constancia de inscripción en el Registro General de Poderes.
REF.: Escrito recibido el **11 de noviembre de 2013**, bajo el folio 2881.

México, D.F. a **26 de noviembre de 2013**.

C. MARIA ISABEL RODRIGUEZ AGUILERA
CALZADA DE GUADALUPE 5, CENTRO.
C.P., 36000, GUANAJUATO, GUANAJUATO
P R E S E N T E

En contestación a su escrito de referencia, se le comunica que para los fines declarativos de registro, se expide la presente constancia de inscripción en el Registro General de Poderes de este Instituto, del poder conferido a la **C., MARIA ISABEL RODRIGUEZ AGUILERA,** por la persona moral, **UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO;** quedando registrado con el número **RGP-DDAJ-23868** a partir del **11 de noviembre de 2013**.

El ejercicio de las facultades que constan en el poder que se registra se encuentra limitado y sujeto a las formalidades y disposiciones de la Ley de la Propiedad Industrial y su Reglamento, que para cada trámite establecen.

Asimismo, se hace de su conocimiento que este Organismo al inscribir el documento antes indicado, deja a salvo los derechos de terceros para impugnar su registro y, en su caso, proceder a la cancelación de la inscripción.

El presente se signa además, con fundamento en los articulos 6° fracción XXII, 7 bis 1, 7 bis 2 y 181 de la Ley de la Propiedad Industrial y Capítulo IV de su Reglamento, publicados en el Diario Oficial de la Federación el 2 de agosto y 23 de noviembre de 1994, respectivamente; 1°, 2°, 3° fracción V, inciso i), subíndice i), 4°, 5°, 11 fracción II y su último párrafo, así como 20 fracción V del Reglamento del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 14 diciembre de 1999, reformado y adicionado el 15 de julio de 2004 y el 7 de septiembre de 2007 por publicación en el referido órgano de difusión oficial; 1°, 2°, 3°, 4°, 5° fracción V, inciso i), subíndice i), 15 fracción II y su último párrafo, 24 fracción V y 38 de su Estatuto Orgánico, así como 1° y 12 inciso e) y su penúltimo párrafo del Acuerdo que Delega Facultades en los Directores Generales Adjuntos, Coordinador, Directores Divisionales, Titulares de las Oficinas Regionales, Subdirectores Divisionales, Coordinadores Departamentales y otros Subalternos del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial, publicados en la misma fuente informativa el 27 y 15 de diciembre de 1999, reformados, adicionados y aclarados mediante publicaciones del 29 de julio, 4 de agosto de 2004 y 13 de septiembre de 2007, respectivamente.

ATENTAMENTE
EL SUBDIRECTOR DIVISIONAL DE REPRESENTACIÓN LEGAL

LIC. CARLOS RAÚL SANDOVAL FERNÁNDEZ

CONTRATO DE CESIÓN DE DERECHOS DE INVENCIÓN QUE CELEBRAN POR UNA PARTE EL DR IGNACIO RENÉ GALINDO ESQUIVEL, EL DR. JUAN MANUEL JUÁREZ RUIZ Y ELVIRA CAROLINA PEREDO ZAVALA A QUIENES EN LO SUCESIVO SE LES DENOMINARÁ "LOS CEDENTES" Y POR OTRA PARTE LA UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO REPRESENTADA EN ESTE ACTO POR SU RECTOR GENERAL EL DR. JOSÉ MANUEL CABRERA SIXTO A QUIEN EN LO SUCESIVO SE LE DENOMINARÁ "LA UNIVERSIDAD" AL TENOR DE LAS SIGUIENTES DECLARACIONES Y CLÁUSULAS:

DECLARACIONES

I.- DECLARA **"LA UNIVERSIDAD"**:

I.1- Que de conformidad con su Ley Orgánica, contenida en el Decreto número 71 de la H. Sexagésima Legislatura Constitucional del Estado Libre y Soberano de Guanajuato, publicada en el Periódico Oficial número 96 del Gobierno de la Entidad, el 15 de junio de 2007, la Universidad de Guanajuato es un organismo público autónomo, con personalidad jurídica y patrimonio propio, y por ello, se encuentra en aptitud legal de ejercer derechos y contraer obligaciones.

I.2.- Que sus funcionales esenciales de acuerdo a lo ordenado por el artículo 5 de la Ley Orgánica citada en el precedente, son: I.- La educación en los niveles que ella determine; II.- La investigación científica, tecnológica y humanística, en cualquier área del conocimiento en relación con las necesidades regionales, nacionales y del saber universal; y, III.- La creación, promoción y conservación de la expresiones del arte y la cultura; al preservación, la difusión y el acrecentamiento de los valores, así como la extensión a la sociedad de los beneficios de la ciencia y tecnología.

I.3 .- Que de conformidad con lo señalado en el artículo 19 de la Legislación antes invocada, el Rector General es la autoridad ejecutiva de la Universidad y tendrá su representación legal, la que podrá delegar en quien estime conveniente.

I.4.- En los términos de los artículos 16 fracción XII y 18 fracción I del ordenamiento jurídico citado en los antecedentes, la Junta Directiva nombró el Dr. José Manuel Cabrera Sixto, como Rector General para el periodo 2011-2015, de conformidad a la designación hecha por dicho órgano de gobierno el 22 de septiembre de 2011; cargo que protestó ante el Consejo General Universitario en sesión extraordinaria que se llevó a cabo el 27 de septiembre de 2011.

I.5.- Que señala como domicilio legal el ubicado en la calle Lascuráin de Retana número 5, zona centro, de la ciudad de Guanajuato, Gto.

I. DECLARAN "LOS CEDENTES"

II.1 El Dr. Ignacio René Galindo Esquivel, declara estar prestando sus servicios de profesor investigador de tiempo completo en la División de Ciencias Naturales y Exactas Campus Guanajuato de "LA UNIVERSIDAD". Que por el carácter que tiene de servidor de la UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO, y de acuerdo a lo establecido en el artículo 8, párrafo tercero de la ley Orgánica de la Universidad de Guanajuato y el artículo 163 de la Ley Federal del trabajo cede los resultados obtenidos en esta investigación de forma exclusiva a "LA UNIVERSIDAD".

II.2 El Dr. Juan Manuel Juárez Ruiz, declara estar prestando sus servicios de profesor investigador de tiempo completo en la División de Ciencias Naturales y Exactas Campus Guanajuato de "LA UNIVERSIDAD". Que por el carácter que tiene de servidor de la UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO, y de acuerdo a lo establecido en el artículo 8, párrafo tercero de la ley Orgánica de la Universidad de Guanajuato y el artículo 163 de la Ley Federal del trabajo cede los resultados obtenidos en esta investigación de forma exclusiva a "LA UNIVERSIDAD".

II.3 Elvira Carolina Peredo Zavala declara ser alumno de Doctorado en Ciencias en Ingeniería Química de la División de Ciencias Naturales y Exactas Campus Guanajuato de "LA UNIVERSIDAD" y que de acuerdo a lo establecido por el artículo 17 fracción VIII, del Estatuto Académico de la Universidad de Guanajuato corresponde a los alumnos participar en actividades de Investigación y Extensión

II.4 Que como resultado de su trabajo conjunto desarrollaron la invención denominada **"MÉTODO PARA LA SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE WARFARINA CON UNA SERIE DE CATALIZADORES QUIRALES HETEROGÉNEOS SÓLIDOS".**

II.5 "LOS CEDENTES" ceden los resultados obtenidos en esta invención de forma exclusiva a "LA UNIVERSIDAD", por lo cual están de acuerdo en celebrar el presente contrato al tenor de las siguientes cláusulas

CLÁUSULAS:

PRIMERA.- "LOS CEDENTES", ceden a "LA UNIVERSIDAD" los productos de su investigación y los derechos que de ella pudieran derivarse.

SEGUNDA.- En virtud de la cesión que contiene la cláusula que antecede, sólo se reservan el derecho de ser mencionados como inventores y confieren a "LA UNIVERSIDAD" los derechos sobre la patente **"MÉTODO PARA LA SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE WARFARINA CON UNA SERIE DE CATALIZADORES QUIRALES HETEROGÉNEOS SÓLIDOS"** de acuerdo a lo establecido en la Ley de la Propiedad Industrial y su reglamento.

TERCERA.- "LA UNIVERSIDAD" acepta la cesión contenida en las cláusulas que anteceden y de acuerdo con lo establecido por su ley orgánica otorgará a "LOS CEDENTES" una participación en conjunto del 60% de las ganancias que "LA UNIVERSIDAD" obtenga, en el caso de comercialización de los productos derivados de esta patente.

Los porcentajes de ganancias para "LOS CEDENTES" se dividirán de la siguiente manera:

Ignacio René Galindo Esquivel	28.5 %
Juan Manuel Juárez Ruiz	28.5 %
Elvira Carolina Peredo Zavala	3 %

CUARTA.- En caso de controversia, ambas partes se someten a la legislación vigente y a los tribunales de la ciudad de Guanajuato, renunciando al fuero que por razón de su domicilio presente o futuro pudiese corresponderles.

LEÍDO QUE FUE EL PRESENTE CONTRATO DE CESIÓN DE DERECHOS Y ENTERADAS LAS PARTES DE SU CONTENIDO Y ALCANCE LEGAL, LO FIRMAN EL DÍA 9 DE JUNIO DEL 2014 EN CINCO TANTOS.

"LA UNIVERSIDAD"

DR. JOSÉ MANUEL CABRERA SIXTO

"LOS CEDENTES"

Ignacio R. Galindo E

DR. IGNACIO RENÉ GALINDO ESQUIVEL

DR. JUAN MANUEL JUÁREZ RUIZ

ELVIRA CAROLINA PEREDO ZAVALA

MÉTODO PARA LA SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE WARFARINA EMPLEANDO UNA SERIE DE CATALIZADORES QUIRALES HETEROGÉNEOS SÓLIDOS

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

Esta invención está relacionada con el desarrollo de un método para la obtención de warfarina de manera estereoselectiva con una serie de catalizadores quirales heterogéneos sólidos compuestos por una parte orgánica constituida por un aminoácido y una parte inorgánica que consiste en una matriz de óxido de silicio, en diferentes medios y condiciones de reacción.

El método de síntesis de los catalizadores fue el desarrollado por la patente "Método para la síntesis de catalizadores quirales heterogéneos sólidos y su uso en reacciones estereoselectivas" aplicado en aminoácidos como: L- Prolina (C1), D- Prolina (C2), L-Leucina (C3), L-Fenilalanina (C4), D-Fenilalanina (C5), L- Valina (C6), D-Valina (C7).

Los medios de reacción o disolventes usados son de naturaleza:

- Polar prótico,
  - I. Metanol (MeOH)
  - II. Solución buffer (BUFFER)
- Polar aprótico
  - I. Dicloroetano ($ClCH_2CH_2Cl$)
  - II. Diclorometano (CH_2Cl_2)
  - III. Tetrahidrofurano (THF)

Y las condiciones cambiaron variando la temperatura de -10°C a 50°C y el tiempo de reacción de 0.5 a 140 h.

OBJETO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a un método para la síntesis estereoselectiva de un compuesto anticoagulante empleando catalizadores quirales heterogéneos sólidos. De manera particular, la presente invención describe un método para la obtención del

compuesto anticoagulante en diferentes solventes con una gama de condiciones catalizadas con catalizadores orgánicos inmovilizados en matriz de óxido de silicio. Estos catalizadores se aplican en compuesto anticoagulante estereoselectivo y se recuperan fácilmente de la mezcla de reacción.

ANTECEDENTES

Existe un conjunto de moléculas conocidas como moléculas quirales que presentan una formulación química idéntica, pero que presentan una distribución espacial diferente. Estas moléculas poseen propiedades físicas y químicas muy similares, lo que dificulta su separación por los métodos convencionales empleados en la industria química (destilación, adsorción, etc.). Por otro lado, a diferencia de las propiedades físicas y químicas, las propiedades biológicas de estas moléculas pueden ser extremadamente distintas, por ejemplo, una molécula con un arreglo tridimensional puede afectar a un organismo vivo, mientras que el arreglo opuesto puede actuar como medicamento. Este tipo de fenómenos es común y ampliamente conocido en la química de las enzimas, la química de la naturaleza es estereoselectiva. Es decir favorece la formación de uno solo de los dos arreglos tridimensionales que pueden presentar las moléculas quirales. Cada uno de los arreglos tridimensionales es llamado "enantiómero".

Una gran cantidad de medicamentos disponibles en el mercado utilizan moléculas quirales como ingredientes activos. Desde 1992. La FDA prohibió el uso de mezclas racémicas (mezclas quirales 50- 50) cuando se descubrió que alguno de los enantiomeros tiene actividad farmacológica desconocida o adversa. Actualmente, la industria farmacéutica dirige sus esfuerzos para lograr ofertar medicamentos enantiomericamente puros, sin embargo a la fecha aun se venden medicamentos como mezclas racémicas. La producción de warfarina (3-(alfa-Acetonilbencil)-4-hidroxicumarina., $C_{19}H_{16}O_4$ CAS: 81-81-2 RTECS: GN4550000) se hace de manera racemica y se comercializa de esta forma, a pesar de que el enantiómero S es más activo y se elimina de manera más rápida que la forma R.

Como se mencionó anteriormente, los enantiomeros presentan propiedades físicas y químicas muy similares lo que dificulta su separación. El procedimiento actual para la

producción de sustancias activas enantioselectivas, involucra la síntesis de la mezcla racemica empleando sistemas no selectivos y después se realizan una serie de separaciones hasta lograr la pureza deseada del enantiómero activo. Para realizar la separación se utiliza un compuesto enantiomericamente puro (generalmente obtenido de alguna fuente natural) que se hace reaccionar con la mezcla racémica, debido a que este compuesto también presenta un ordenamiento tridimensional definido se acopla de diferente manera con cada uno de los enantiomeros presentes. Al producto de esta combinación se le llama "diasteromero", a diferencia de los enantiomeros, los diasteromeros presentan algunas diferencias en propiedades físicas (generalmente solubilidad), lo que permite su separación. Una vez separados los diasteromeros se realiza la reacción inversa para recuperar el enantiómero deseado, el compuesto auxiliar utilizado en la separación se recupera y se recicla al proceso.

La primera de estas sustancias antecesora de la warfarina comercializada fue el dicumarol patentado en 1941. Link trabajo en el desarrollo de anticoagulantes más potentes basados en la cumarina, para su utilización como venenos contra roedores, obteniendo así la warfarina en 1948. La warfarina se registro por primera vez para su uso como raticida en los EE.UU. en 1948, y en seguida se hizo muy popular, y en 1954 se aprobó su uso en humanos. La warfarina de sodio conocida por el nombre químico 4 - hidroxi - 3 - (3 - oxo - 1 - fenilbutil) sal de sodio - 2H - 1 - benzopiran - 2-ona, es un bien establecido, anticoagulante oral ampliamente utilizado y raticida . (EE.UU. N º 4.113.744 emitida 12 de septiembre 1978.)

Aunque la warfarina está saliendo del mercado, debido a sus problemas de dosificación y administración en los pacientes, comercializar sus enantiómeros puros podría eliminar estos problemas, pero el costo del medicamento se elevaría considerablemente, debido a los procesos de separación y al uso de compuestos enantiópuros que los faciliten, como es el caso de la patente US5686631 en la que comprende las etapas de: a) oxidar un racemato del anticoagulante o una sal del mismo para formar un compuesto y, b) hidrogenar asimétricamente el compuesto en presencia de un catalizador de fosfina quiral para formar el anticoagulante [US5686631].

Se han propuesto procesos alternativos, en donde se postula la utilización de catalizadores estereoselectivos durante la síntesis de warfarina quiral, de esta manera se favorecerá únicamente la formación de uno de los enantiomeros disminuyendo o eliminando la necesidad de procesos de la resolución de la mezcla racemica para la purificación del compuestos enantiopuros.

Los catalizadores que se han propuesto para la elaboración de warfarina son a base de macromoléculas orgánicas, que presentan actividad óptica que les permiten orientar los centros quirales de los productos a un enantiómero de manera preferencial creando un exceso enantiómerico, estos compuestos orgánicos forman parte de la catálisis homogénea, ya que el catalizador se puede disolver y actuar en la misma fase en la que ocurre la reacción provocando que todo el catalizador sea activo, el inconveniente más grande para estos catalizadores es que se requieren procesos posteriores para su recuperar y en la mayoría de las ocasiones no se puede reutilizar. Por ejemplo:

- Para la obtención de la warfarina y sus derivados, se han propuesto organocatalizadores a base de fosfina quiral [MX_1564821] o
- catalizadores de macromoléculas como (1S)-N1-((2'-etil-[1,1'-binaphthalen]-2-il)metil)-1,2-difeniletano-1,2-diamina [KR20130095958] o
- el método de preparación que comprende las siguientes etapas: 1) la realización de la reacción de alcohol-aldehído en un disolvente mixto de etanol y agua, en el que el volumen de la ración ofethanol a agua en el disolvente mixto es 5:2-3 y la relación molar de dosificación de benzaldehído sustituido a la acetona es 1:02 la solución acuosa se mantiene a ser alcalina en el proceso de reacción Después de la reacción, en el disolvente de reacción, la realización de 1,4-additionreaction entre la benzalacetona sustituido y 4-hidroxicumarina bajo la acción conjunta de catalizador quiral, ácido acético y catalizador auxiliar, en el que la relación molar de dosificación sustituido benzalacetona sustituido de 4-hidroxicumarina es 1:1.5-1.6, y el ácido acético es 1-10 veces tanto como 4-hidroxicumarina ajustar el valor de

pH a 7 después de la reacción para obtener los productos que son derivados de warfarina quirales y la warfarina quiral [CN102167689] y en

- otras macromoléculas sin uso de metales [WO2006007586]

Otros organocatalizadores estudiados son:

TABLA 1 Proyección de catalizadores para la formación asimétrica organocatalítica

REACCIÓN DE MICHAEL

4- HIDROXICOMARINA + BENZALACETONA **(4a-c)→** WARFARINA

4 a.- (4S)-1--metilimidazolidino-2-carboxílico 4-bencílico del ácido

4 b.- (4R)-4--phenylimidazolidine-2-carboxílico 1-metílico del ácido

4 c.- (4S, 5S) -4,5-ácido diphenylimidazolidine-2-carboxílico

experimento	Catalizador	[% mol]	Disolvente	Tiempo (h)	Rendimiento [%,b]	*ee*[%,c]
1	(S)- Prolina	50	DMSO	15	85	0
2	4 a	10	CH_2Cl_2	70	77	62 (S)
3	4 a	5	THF	70	85	70 (S)
4	4 a	10	EtOH	70	69	47 (S)
5	4 a	10	H_2O	90	22	49 (S)
6	4 b	10	THF	130	83	56 (R)
7	(R,R)- 4 c	10	CH_2Cl_2	150	96	82 (R)[d]
8	(S, S)- 4 c	10	THF	130	90	80 (S)[d]

[A] Las condiciones experimentales: Una mezcla de 3a (0,5 mmol), 2a (0,525 mol, 1.05equiv), y el catalizador se agitó a temperatura ambiente durante el tiempo indicado. Después, la mezcla en bruto se purificó por cromatografía flash. [b] El rendimiento de producto aislado después de la cromatografía flash. [c] El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC. La configuración absoluta del enantiómero principal se indica entre paréntesis. [d] La pureza enantiomérica se incrementó a mayor del 99.9% por una sola recristalización en acetona / agua.

[Nis H., Hansen T., Jorgensen K.A., Angew. Chem. Int. ed., 2003, 42, 4955 – 4957.]

En los que los tiempos de reacción reportados son superiores a 70 horas.

Otras invenciones reportan el uso de CODRh [S, S] - Et DuPHOS.RTM (compuestos organométalicos) que no especifican su formulación y reportan excelentes %ee [U.S. 5171892, Diciembre 1992]

Otros investigadores tratan de mejorar propuesto superar las desventajas (procesos complejos de separación y sensibilidad al ambiente) de estos organocatalizadores anclándolos a otros materiales para facilitar su recuperación o evitar que salgan de los reactores y tengan contacto con el ambiente; para la producción de warfarina a partir de 4-hydroxicomarina y benzalacetona con un catalizador polimérico con amina [RU 2487871C1].

La presente invención describe un método nuevo y eficiente para obtener un anticoagulante (warfarina) de manera estereoselectiva mediante el uso de organocatalizadores heterogeneizados en una matriz sólida de silicio en distintos disolventes y a diversas condiciones de reacción, minimizando la necesidad de emplear procesos de separación costosos; tanto para los productos, como para el catalizador.

PROBLEMA TÉCNICO A RESOLVER

En la actualidad la industria farmacéutica se encuentra en la búsqueda de nuevos medios para la elaboración de medicamentos, como es el caso de la warfarina; ya que la mayoría de los métodos de producción, presentan grandes pérdidas de materia prima, energía o de tiempo de producción. La mayoría de los proceso son de tipo Batch y con catalizadores de eficiencia media –alta. El uso de los catalizadores de eficiencia media- alta, no logran minimizar el uso de la materia prima.

Uno de los puntos más costosos sobre el proceso de elaboración de los medicamentos, es la purificación, que implica la separación del enantiómero con actividad farmacéutica deseada; ya que algunos de los enantiómeros contrarios de los medicamentos activos son: contradictorios, de menor actividad, de acción diferente a la deseada o inactivos. Estas actividades desfavorables, requieren ser eliminadas, y representan pérdida de materia prima, o peligrosos para la salud del paciente. La purificación de cada uno de los enantiómeros es complicada y muy costosa debido a que se tratan de moléculas físicamente

muy similares. Este problema tiene como solución, el uso de catalizadores con estereoselectivadad, que favorecen la producción del medicamento de interés, mejorando el exceso enantiomérico del producto deseado al momento de su producción, reduciendo en gran medida las pérdidas de materia prima. La desventaja de estos catalizadores, es la gran cantidad que se requiere durante el método.

La producción de medicamentos (nuestro caso la warfarina), es por medio de procesos Batch dentro de la industria, con un catalizador que produce mezclas racémicas; debido a que los tiempos de reacción del medicamento, y la obtención de los enantiómeros puros se obtiene con agentes acoplantes que hacen la resolución de la mezcla.

La alternativa que se presenta en esta invención es la combinación de elementos que logren favorecer un sistema en el que se utilice un catalizador estereoselectivo que puede recuperarse con mayor facilidad. Esta invención involucra, el análisis de varios catalizadores orgánicos soportados en una matriz de sílice, empleado en diversos disolventes y a diferentes condiciones de reacción, con la finalidad de obtener un método eficiente y novedoso para obtener warfarina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere al desarrollo de un método para la obtención de warfarina de manera estereoselectiva con una serie de catalizadores quirales heterogéneos sólidos compuestos por una parte orgánica constituida por un aminoácido y una parte inorgánica que consiste en una matriz de óxido de silicio, en diferentes medios y condiciones de reacción.

El método de síntesis de los catalizadores fue el desarrollado en la patente "Método para la síntesis de catalizadores quirales heterogéneos sólidos y su uso en reacciones estereoselectivas" aplicado para aminoácidos como: L- Prolina (C1), D- Prolina (C2), L-Leucina (C3), L-Fenilalanina (C4), D-Fenilalanina (C5), L- Valina (C6), D-Valina (C7).

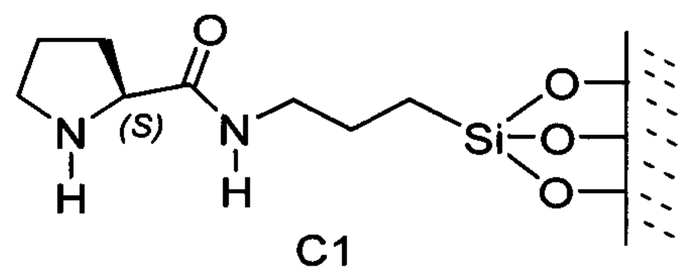
Los medios de reacción o disolventes usados son de naturaleza:

- Polar prótico,
    - Metanol (MeOH)

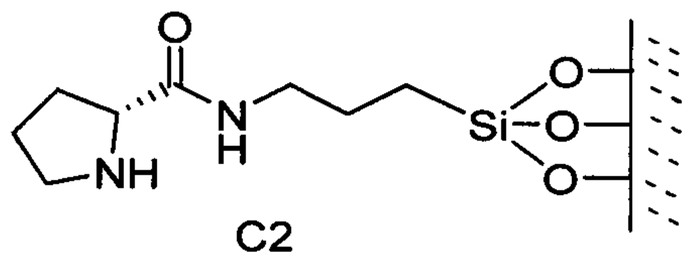
- Solución acuosa de fosfatos pH 7 (BUFFER)
- Polar aprótico
  - Dicloroetano ($ClCH_2CH_2Cl$)
  - Diclorometano (CH_2Cl_2)
  - Tetrahidrofurano (THF)

Y las condiciones cambiaron variando la temperatura de -10°C a 50°C y los tiempos de reacción de 0.5 h a 140 h.

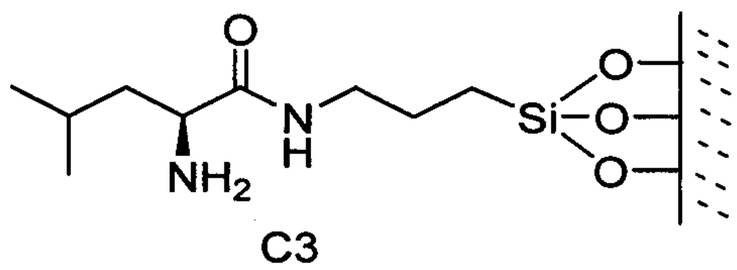
Las estructuras de los materiales son:



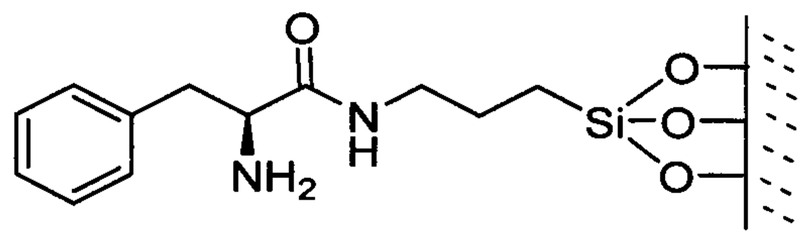
C1



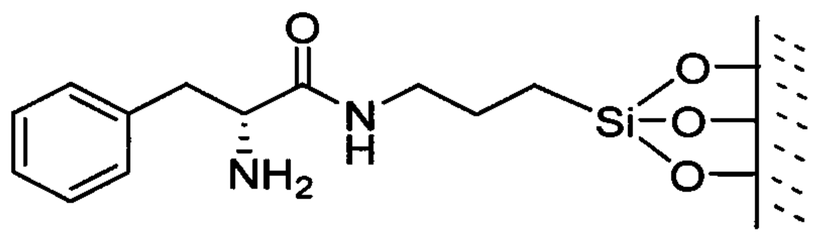
C2



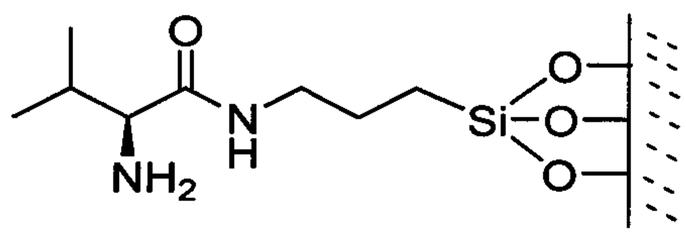
C3



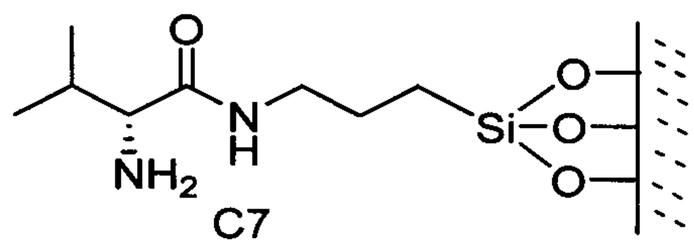
C4



C5



C6



C7

El método de síntesis desarrollado en esta invención permite elaborar warfarina de forma estereoselectiva en condiciones similares a las empleadas para obtener la mezcla racémica, disminuyendo los costos de separación causados por el método de resolución. También es ventajoso que se emplean materiales catalíticos heterogéneos provenientes de aminoácidos

de fuentes naturales, que no son tóxicos y que en el disolvente adecuado pueden producir excesos enantiméricos elevados.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Empleo del catalizador C1 en la reacción para la obtención de warfarina utilizando medios de reacción acuosos o medios orgánicos de naturaleza aprótica, polar prótica y no polar. Con un tiempo de reacción de 24h.

A una solución 0.12M de 4-hidroxicomarina (0.0061 mol) y se le agrega la benzalacetona para tenerla a una concentración de 0.13M (0.0068 mol) y 0.1g de catalizador C1 en los distintos disolventes a 25°C, se dejan reaccionar en agitación constante por 24 h. Se purifica el producto para calcular el rendimiento total y se utiliza HPLC para cuantificar el % exceso enantiomérico. , monitoreando el avance de reacción por medio de cromatografía de capa fina (TLC) (hexano: acetato de etilo, 1:1), posteriormente la mezcla es secada sin purificarla en un roto vapor a vacio, para adicionarle una mezcla acetona: HCl (5% v/v) 1:1 para lograr una concentración de 0.06M con relación a 4-hidroxicomarina, la mezcla de reacción se mantiene en agitación constante a 37°C por 4 horas o termine la reacción, monitoreando esta con TLC (hexano: acetato de etilo, 1:1). La suspensión se satura con 10ml de una solución saturada NaCl y se hacen 3 extracciones de 15ml cada una de Acetato de etilo, la fase orgánica se retira y se extrae 3 veces con una solución de NaOH (10% w/w), se toma la fase acuosa y se le agrega HCl (5% v/v) hasta obtener un pH de 3 y se deja cristalizar, después se filtra y se hace una re cristalización del producto con acetona- agua.

La tabla muestra los rendimientos totales con respecto a la materia prima para el catalizador C1 por disolvente, con los excesos positivos para el enantiómero 1 y negativos para el 2

CATALIZADOR	C1	
SOLVENTE	RENDIMIENTO TOTAL	%exceso enantiómerico
METANOL	25.30	0.46
CH2CL2	70.52	2.85
CLCH2CH2CL	17.06	-8.74
BUFFER	8.50	1.77
THF	24.67	5.64

EJEMPLO 2

Empleo del catalizador **C2** en la reacción para la obtención de warfarina utilizando medios de reacción acuosos o medios orgánicos de naturaleza aprótica, polar prótica y no polar, en un tiempo de reacción de 24 h. Las cantidades de reactivos, disolvente y catalizador son similares al Ejemplo 1, la temperatura es de 25°C. El producto warfarina correspondiente se obtienen los siguientes rendimientos:

La tabla muestra los rendimientos totales con respecto a la materia prima para el catalizador C2 por solvente, con los excesos positivos para el enantiómero 1 y negativos para el 2

CATALIZADOR	C2	
SOLVENTE	RENDIMIENTO TOTAL	%exceso enantiómerico
METANOL	15.62	0.71
CH_2Cl_2	3.75	20.39
$ClCH_2CH_2Cl$	6.85	0.96
BUFFER	16.81	-0.49
THF	20.23	-11.23

EJEMPLO 3

Empleo del catalizador **C3** en la reacción para la obtención de warfarina utilizando medios de reacción acuosos o medios orgánicos de naturaleza aprótica, polar prótica y no polar, en un tiempo de reacción de 24 h. Las cantidades de reactivos, disolvente y catalizador son similares al Ejemplo 1, la temperatura es de 25°C. El producto warfarina correspondiente se obtienen los siguientes rendimientos:

La tabla muestra los rendimientos totales con respecto a la materia prima para el catalizador C3 por solvente, con los excesos positivos para el enantiómero 1 y negativos para el 2

CATALIZADOR	C3	
SOLVENTE	RENDIMIENTO TOTAL	%exceso enantiómerico
METANOL	43.18	3.93
CH_2Cl_2	17.66	-3.47
$ClCH_2CH_2Cl$	52.53	1.98
BUFFER	16.56	-5.67
THF	37.59	-23.20

EJEMPLO 4

Empleo del catalizador **C4** en la reacción para la obtención de warfarina utilizando medios de reacción acuosos o medios orgánicos de naturaleza aprótica, polar prótica y no polar, en un tiempo de reacción de 24 h . Las cantidades de reactivos, disolvente y catalizador son similares al Ejemplo 1, la temperatura es de 25°C. El producto warfarina correspondiente se obtienen los siguientes rendimientos:

La tabla muestra los rendimientos totales con respecto a la materia prima para el catalizador C4 por solvente, con los excesos positivos para el enantiómero 1 y negativos para el 2

CATALIZADOR	C4	
SOLVENTE	RENDIMIENTO TOTAL	%exceso enantiómerico
METANOL	0.91	2.93
CH2Cl2	95.43	-3.89
ClCH2CH2Cl	49.89	-81.80
BUFFER	18.52	-3.50
THF	55.27	-84.18

EJEMPLO 5

Empleo del catalizador **C5** en la reacción para la obtención de warfarina utilizando medios de reacción acuosos o medios orgánicos de naturaleza aprótica, polar prótica y no polar, en un tiempo de reacción de 24 h. Las cantidades de reactivos, disolvente y catalizador son similares al Ejemplo 1, la temperatura es de 25°C. El producto warfarina correspondiente se obtienen los siguientes rendimientos:

La tabla muestra los rendimientos totales con respecto a la materia prima para el catalizador C5 por solvente, con los excesos positivos para el enantiómero 1 y negativos para el 2

CATALIZADOR	C5	
SOLVENTE	RENDIMIENTO TOTAL	%exceso enantiómerico
METANOL	40.12	-2.03
CH_2Cl_2	10.04	-7.70
$ClCH_2CH_2Cl$	21.59	-64.47
BUFFER	6.11	2.99
THF	90.81	-42.56

EJEMPLO 6

Empleo del catalizador **C6** en la reacción para la obtención de warfarina utilizando medios de reacción acuosos o medios orgánicos de naturaleza aprótica, polar prótica y no polar, en un tiempo de reacción de 24 h. Las cantidades de reactivos, disolvente y catalizador son similares al Ejemplo 1, la temperatura es de 25°C. El producto warfarina correspondiente se obtienen los siguientes rendimientos:

La tabla muestra los rendimientos totales con respecto a la materia prima para el catalizador C6 por solvente, con los excesos positivos para el enantiómero 1 y negativos para el 2

CATALIZADOR	C6	
SOLVENTE	RENDIMIENTO TOTAL	%exceso enantiómerico
METANOL	78.28	-5.82
CH_2Cl_2	1.20	-1.40
$ClCH_2CH_2Cl$	27.23	-3.87
BUFFER	87.93	11.75
THF	82.43	100.00

EJEMPLO 7

Empleo del catalizador **C7** en la reacción para la obtención de warfarina utilizando medios de reacción acuosos o medios orgánicos de naturaleza aprótica, polar prótica y no polar, en un tiempo de reacción de 24 h. Las cantidades de reactivos, disolvente y catalizador son similares al Ejemplo 1, la temperatura es de 25°C. El producto warfarina correspondiente se obtienen los siguientes rendimientos:

La tabla muestra los rendimientos totales con respecto a la materia prima para el catalizador C7 por solvente, con los excesos positivos para el enantiómero 1 y negativos para el 2

CATALIZADOR	C7	
SOLVENTE	RENDIMIENTO TOTAL	%exceso enantiómerico
METANOL	29.66	2.28
CH_2Cl_2	17.60	-1.49
$ClCH_2CH_2Cl$	94.15	-2.24
BUFFER	24.25	17.54
THF	15.45	17.77

EJEMPLO 8

Empleo del catalizador **C6** en la reacción para la obtención de warfarina utilizando como medios de reacción THF que es un disolvente de naturaleza aprótica en un tiempo de reacción de 24 h. Las cantidades de reactivos, disolvente y catalizador son similares al Ejemplo 1, la temperatura es de 50°C. El producto warfarina correspondiente se obtienen un rendimiento 95% con un -20 %ee

EJEMPLO 9

Empleo del catalizador **C4** en la reacción para la obtención de warfarina utilizando como medios de reacción $ClCH_2CH_2Cl$ que es un disolvente de naturaleza aprótica en un tiempo de reacción de 24 h. Las cantidades de reactivos, disolvente y catalizador son similares al Ejemplo 1, la temperatura es de 35°C. El producto warfarina correspondiente se obtienen un rendimiento de 26% con un 10 % ee. El rendimiento se ve afectado por la generación de productos secundarios.

EJEMPLO 10

Empleo del catalizador **C6** en la reacción para la obtención de warfarina utilizando como medios de reacción BUFFER que es un disolvente de naturaleza prótica en un tiempo de reacción de 140 h. Las cantidades de reactivos, disolvente y catalizador son similares al Ejemplo 1, la temperatura es de 0°C. El producto warfarina correspondiente se obtienen un rendimiento de 40% con un 60 %ee.

EJEMPLO 11

Empleo del catalizador **C6** en la reacción para la obtención de warfarina utilizando como medios de reacción Buffer :: Acetona 1::1 en volumen, en un tiempo de reacción de 140 h. Las cantidades de reactivos, disolvente y catalizador son similares al Ejemplo 1, la temperatura es de 0°C. El producto warfarina correspondiente se obtienen un rendimiento de 40% con un 3%ee.

REIVINDICACIONES

1. Un método para la síntesis estereoselectiva de warfarina a partir de catalizadores quirales heterógeneos sólidos, el cual comprende:
   a. Mezcla de la 4-hidroxicomarina, benzalacetona y catalizador quiral en un disolvente a una determinada temperatura
   b. Secado de la mezcla
   c. Adición de una mezcla de acetona : HCl con agitación constante
2. Un método para la síntesis estereoselectiva de warfarina según la reivindicación 1, donde a) es caracterizada porque la relación molar 4-hidroxicomarina/bezalacetona es de 0.05 a 5.
3. Un método para la síntesis estereoselectiva de warfarina según la reivindicación 1, donde a) es caracterizada porque el catalizador puede ser alguno de los compuestos con la formulación indicada por: C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7
4. Un método para la síntesis estereoselectiva de warfarina según la reivindicación 1, donde a) es caracterizada porque la temperatura de reacción es de -10°C a 50°C
5. Un método para la síntesis estereoselectiva de warfarina según la reivindicación 1, donde a) es caracterizada porque el disolvente puede ser polar, polar aprótico, polar prótico o mezclas entre ellos.
6. Un método para la síntesis estereoselectiva de warfarina según la reivindicación 1, donde a) es caracterizado porque el tiempo de reacción es de 0.5 a 140 h.

7. Un método para la síntesis estereoselectiva de warfarina según la reivindicación 3, en donde la cantidad de catalizador puede ser de 0.1 a 10 equivalentes en peso con respecto a la 4-hidroxicomarina.

8. Un método para la obtención de Warfarina, según las reivindicación 1 a 7, el cual se caracteriza por la reacción de 4-hidroxicomarina y benzalacetona en proporción molar 4-hidroxicomarina/bezalacetona de 0.5 a 1 en presencia de un catalizador con la formulación indicada por los compuestos C4, C5 o C6 en proporción de 1 a 3 equivalentes en peso con respecto a la 4-hidroxicomarina usando tetrahidrofurano, dicloroetano o buffer pH 7 de fosfatos como disolventes a temperatura de 0°C a 35°C realizando la reacción por un tiempo de 3 a 48 h.

RESUMEN

La warfarina es un medicamento utilizado como anticoagulante. Se origino en 1948 como raticida y en 1954 se aprobó su uso en humanos. Actualmente se comercializa de forma racémica, y a pesar de que ambos enantiomeros funcionan como anticoagulantes, el enantiómero S es 5 veces más potente y su efecto es menos prolongado que el R, provocando que sea complicada la dosificación en pacientes.

En esta invención, se desarrolla un método que emplea organocatalizadores heterogeneizados en una matriz de sílice para la síntesis estereoselectiva de warfarina. Se identifican las condiciones de reacción que favorecen la formación de cada uno de los enantiómeros, incluyendo temperatura, disolvente y catalizador.