

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-037834- -00008-0000

Fecha: 2011-11-16 16:32:37

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 449 RESPUESOPOSICI

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 10

Re: PI.-CILAG AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para
"MÉTODO PARA PRODUCIR 2'-DESOXI-5-AZACITIDINA (DECITABINA)".-
Clase C07H 19/12.-Expediente número 10-037.834.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho, el cual fue notificado por fijación en lista de 2 de Septiembre de 2011.

2. Con el fin de responder al escrito de **Oposición** que contra la solicitud de patente antes referenciada presentó la Doctora Eliana Isaura Moreno Bohórquez, en su calidad de apoderada de la sociedad **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S**, el pasado 19 de Julio de 2011, me permito dirigirme a ese Despacho para aportar una serie de argumentos técnicos que no solo desvirtúan las afirmaciones realizadas por el Opositor, sino que además establecen de forma incontrovertible la patentabilidad de dicha solicitud.

3. **MODIFICACIONES VOLUNTARIAS EN EL CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

Antes de responder al mencionado escrito de oposición presentado por la sociedad LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S., me permito manifestar que es deseo del solicitante realizar modificaciones voluntarias sobre el capítulo reivindicatorio actualmente presentado con el fin de clarificar aún más el objeto de la presente invención.

De esta forma, se ha introducido dentro de la reivindicación 1 la materia contenida en las reivindicaciones 3 y 8 actualmente presentadas.

De conformidad con esta modificación, las reivindicaciones 4 a 7 y 9 a 15 actualmente presentadas han sido reenumeradas de manera respectiva como las nuevas reivindicaciones 3 a 6 y 7 a 13. Adicionalmente, se han ajustado las dependencias de estas reivindicaciones de conformidad con la nueva numeración ahora dada.

Como consecuencia de lo anterior, el capítulo reivindicatorio ahora modificado queda constituido por **13** reivindicaciones las cuales están completamente enmarcadas dentro de lo estipulado por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

4. **ARGUMENTOS DEL OPOSITOR**

Ahora bien, con respecto a la ya mencionada Oposición presentada por la sociedad LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S., de la lectura de este escrito se concluye que el Opositor fundamenta su acción en un supuesto incumplimiento del requisito de nivel inventivo por parte de la presente solicitud. En este sentido, la Doctora Moreno Bohórquez asegura que la presente solicitud carece de nivel inventivo basado en los siguientes argumentos:

En primer lugar, la Doctora Moreno Bohórquez señala que *"... antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:*

- D1: US 4082911 publicada el 4 de ABRIL de 1978.
- D2: US 4209613 publicada el 24 de JUNIO de 1980."

Con relación al documento D1 la Doctora Moreno manifiesta que:

"Ahora bien, el documento D1 se refiere a procesos convencionales básicos de reaccionar catalíticamente una base de nucleósidos siliilado con un derivado protegido de un azúcar nucleósido enmascarado mediante el empleo típico de ácido de Lewis o catalizadores de Friedel-Crafts, como SnCl₄, TiCl₄, útil para la preparación de decitabina y para sustituir estos catalizadores con ésteres de trialkilsililo de ácidos minerales tales como ácido perclórico o ácido fluorosulfónico, o de ácidos orgánicos fuertes, por ejemplo alquilo perfluorados sulfonatos tales como ácido trifluorometanosulfónico. De acuerdo con D1, estos catalizadores proporcionan mayor proporción de los N1-nucleósidos de SnCl₄ o TiCl₄ deseados, lo que aumenta los rendimientos por encima del 65% (ver ejemplos en D1). Además, la formación de emulsiones y coloides se definen en esta anterioridad así como el producto obtenido principalmente a partir de un B-anómero glucósido." (sic)

Por otro lado, con relación al documento D2, la Doctora Moreno asegura que:

"Ahora bien, por su parte esta primera anterioridad se mejora con la segunda anterioridad D2, combinando un sólo paso de persililación de las bases de los nucleósidos y la posterior síntesis de análogos de nucleósidos con los derivados del azúcar protegidos con cantidades adecuadas de sililación reactivo. En consecuencia con base en la anterioridad D2, se puede evidenciar con anterioridad que los catalizadores de ésteres de ácidos minerales u orgánicos de trialkilsililo se producen in situ a partir de los ácidos libres y/o sales de los mismos, especialmente las sales de metales alcalinos (sodio y potasio preferiblemente) el empleo de un exceso del agente sililante utilizado en la sililación del nucleósido base. Esto se ilustra en el ejemplo 10 de D2, donde la citosina sin protección es la que se hace reaccionar con un área protegida 2,3,5-tri-O-benzoil-1-O-acetil-ribofuranosa en presencia de una sal de potasio de ácido perfluorobutanesulfónico y hexametildisilazano y trimetilclorosilano en acetronitrilo, lo que produce in situ éster siliilado citosina y trimetilsilil de ácido perfluorobutanesulfónico con la formación de cloruro de potasio. En consecuencia el 56% de la citidina 2',3',5'-tribenzoate es obtenida. Ahora bien, a partir de derivados de uracilo, los

rendimientos por encima del 65% pueden obtenerse. Como se indica en la columna 5 de D2, último párrafo, los rendimientos de esta síntesis de análogos de nucleósidos de una etapa, en la que los B-anómeros se forman principalmente y/o exclusivamente, son mayores que los de los procesos convencionales." (sic)

En vista de los argumentos anteriores, el Opositor afirma que: "a la luz del documento D1 en combinación con la materia expuesta en el documento D2, la presente carece evidente de ALTURA INVENTIVA". Este señalamiento lo realiza el Opositor manifestando que: "a partir del documento D1 en combinación con D2, puede llegar de manera evidente a un método para la producción de 2'-desoxi-5-azacitidina (Decitabina) al proporcionar un compuesto de fórmula (I), en donde R es un sustituyente eliminable conocido per se, y R1 es un sustituyente eliminable; proporcionando también un base siliada de fórmula (II), en donde R2 es un grupo protector, preferiblemente un residuo de trimetilsililo TMS, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio."

Con relación a lo anterior, me permito manifestar que el Opositor claramente realiza una interpretación errónea del objeto de la presente solicitud lo cual lo lleva a presentar una objeción que carece completamente de fundamento.

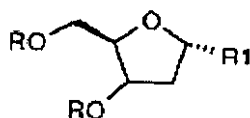
En este sentido, a continuación me permito discutir los argumentos expuestos por la Doctora Moreno Bohórquez, con el fin de comprobar que dicha objeción es infundada y que la presente solicitud cumple a cabalidad con todos los requerimientos de patentabilidad exigidos por la Decisión Andina 486 de 2000 de la Comunidad Andina de Naciones.

5. OBJETO DE LA PRESENTE SOLICITUD

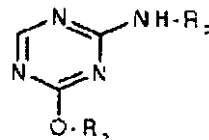
Antes de entrar a discutir los argumentos presentados en el mencionado escrito de Oposición me permito exponer brevemente las principales características de la materia revelada en la presente solicitud.

La invención se refiere a un método para producir 2'-desoxi-5-azacitidina (Decitabina) que consiste en:

- Proporcionar un derivado de un monosacárido que se representa por la fórmula (I) (en donde los sustituyentes R y R1 son como se describen en las líneas 17 a 27 de la página 3 del texto de la solicitud) y una base siliada de fórmula (II) (en donde R2 es un grupo protector, preferiblemente un residuo de trimetilsililo (TMS), de conformidad con lo revelado en la línea 1 de la página 4 de la solicitud):

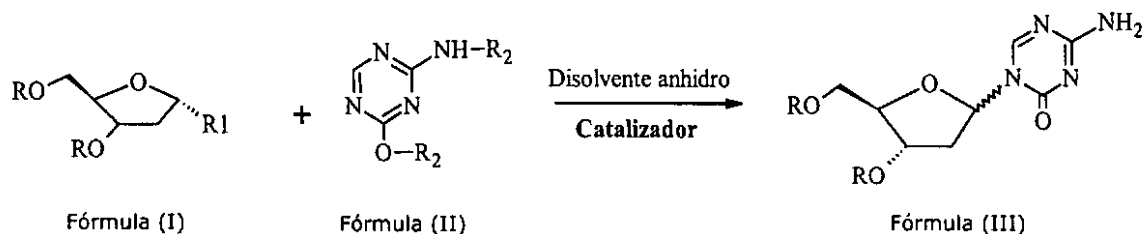


Compuesto de
Fórmula (I)

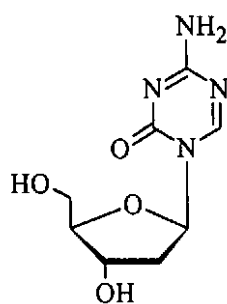


Compuesto de
Fórmula (II)

• Luego, los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) se hacen reaccionar juntos en un disolvente anhidro adecuado y en presencia de un catalizador adecuado para obtener así el compuesto de la fórmula (III):



• Y posteriormente, se eliminan los sustituyentes R del compuesto de fórmula (III) para obtener el compuesto 2'-desoxi-5-azacitidina:



2'-desoxi-5-azacitidina
(Decitabina)

Dicho método objeto de la presente solicitud, tal como se reclama en la reivindicación 1 modificada que se presenta junto con este memorial, está caracterizado porque el catalizador utilizado en la reacción entre los compuestos de fórmulas (I) y (II) se selecciona del grupo que comprende una sal de un ácido sulfónico alifático, preferiblemente del ácido metilsulfónico o del ácido etilsulfónico, o una sal de un ácido sulfónico alifático fluorado, preferiblemente del ácido trifluorometan-sulfónico, ácido pentafluoroetil-sulfónico, o ácido heptafluoropropil-sulfónico; o una sal de ácido inorgánico fuerte compuesta por un catión y un anión no nucleofílico que no forma un complejo con dicho catión en solución, y preferiblemente se selecciona del grupo que comprende: MBPh_4 , $\text{MB}(\text{Me})_4$, MPF_6 , MBF_4 , MClO_4 , MBrO_4 , MJO_4 , M_2SO_4 , MNO_3 y M_3PO_4 (en donde: M=catión metálico; F=Flúor; Cl=cloro; Br=bromo; B=boro; Ph=fenilo; Me=metilo; P=fósforo y J=yodo), preferiblemente MBPh_4 , $\text{MB}(\text{Me})_4$, MPF_6 , MBF_4 , MClO_4 , MBrO_4 , MJO_4 , y preferiblemente es una sal del ácido perclórico y/o del ácido tetrafluorobórico.

6. NIVEL INVENTIVO DE LA PRESENTE SOLICITUD

Ahora bien, en su escrito de oposición la Doctora Moreno Bohórquez afirma que la presente solicitud carecería de nivel inventivo, toda vez que según su análisis la persona versada en la materia "a partir del documento D1 en combinación con D2, puede llegar de manera evidente a un método para la producción de 2'-desoxi-5-azacitidina (Decitabina) al proporcionar un compuesto de fórmula (I), en donde R es un sustituyente eliminable conocido per se; y R1 es un sustituyente eliminable; proporcionando también una base siliada de fórmula (II), en donde R2 es un grupo protector, preferiblemente un residuo de trimetilsililo TMS, sobre el cual busca protección el capítulo reivindicatorio." (resaltado fuera de texto)

Con respecto a este señalamiento, en primer lugar me permito manifestar que el mismo es una prueba fehaciente que el Opositor no interpreta correctamente la presente invención y no logra identificar el objeto de la misma.

En este sentido, me permito señalar que tal como se mencionó antes, y de conformidad con lo revelado en la descripción de la presente solicitud (páginas 1 a 10) y con lo reclamado en el capítulo reivindicatorio ahora modificado (que se presenta junto con este memorial), es claro que la solicitud en cuestión se refiere a un método para obtener 2'-desoxi-5-azacitidina (decitabina) a partir de los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II), en donde **dicho método se caracteriza porque para esta reacción entre los compuestos de fórmulas (I) y (II) se utiliza como catalizador una sal de un ácido sulfónico alifático** (preferiblemente del ácido metilsulfónico o del ácido etilsulfónico), **o una sal de un ácido sulfónico alifático fluorado** (preferiblemente del ácido trifluorometan-sulfónico, ácido pentafluoroetil-sulfónico, o ácido heptafluoropropil-sulfónico), **o una sal de ácido inorgánico fuerte compuesta por un catión y un anión no nucleofílico que no forma un complejo con dicho catión en solución** (y preferiblemente se selecciona del grupo que comprende: MBPh_4 , $\text{MB}(\text{Me})_4$, MPF_6 , MBF_4 , MClO_4 , MBrO_4 , MJO_4 , M_2SO_4 , MNO_3 y M_3PO_4 (en donde: M=catión metálico; F=flúor; Cl=cloro; Br=bromo; B=boro; Ph=fenilo; Me=metilo; P=fósforo y J=yodo), preferiblemente MBPh_4 , $\text{MB}(\text{Me})_4$, MPF_6 , MBF_4 , MClO_4 , MBrO_4 , MJO_4 , y preferiblemente es una sal del ácido perclórico y/o del ácido tetrafluorobórico).

Así las cosas, es evidente que el Opositor hace una incorrecta interpretación de la presente solicitud, toda vez que la misma no pretende lograr protección por patente de invención, tal como lo afirma el Opositor, para un "método para la producción de 2'-desoxi-5-azacitidina (Decitabina) al proporcionar un compuesto de fórmula (I)(...) proporcionando también una base sililada de fórmula (II) (...)" y hacerlos reaccionar para obtener la decitabina, ni tampoco pretende patentar un método en donde el catalizador utilizado en la reacción entre los compuestos de fórmula (I) y (II) sea uno de los revelados en los documentos D1 y D2; en vez de esto, la presente solicitud (como se señaló antes) se refiere a un método para la obtención de decitabina que comprende proporcionar los compuestos de fórmulas (I) y (II) y hacerlos reaccionar en presencia de un disolvente y un catalizador adecuado para obtener el compuesto de fórmula (III), y posteriormente obtener decitabina, en donde **dicho método se caracteriza porque el catalizador usado para la reacción de los compuestos de fórmula (I) y (II) es seleccionado de una sal de un ácido sulfónico alifático, o una sal de un ácido sulfónico alifático fluorado, o una sal de ácido inorgánico fuerte compuesta por un catión y un anión no nucleofílico que no forma un complejo con dicho catión en solución.**

Por lo tanto, la incorrecta interpretación que el Opositor realiza del objeto de la presente solicitud lo conduce a hacer una objeción frente a la misma que resulta ser completamente infundada. Dicha objeción consiste en afirmar que la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 lograría desarrollar de manera evidente el método objeto de la presente solicitud.

A continuación, me permito demostrar que para la persona versada en la materia no resulta **obvio** ni **evidente** obtener el método objeto de la solicitud en trámite a partir de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2:

En primer lugar, el documento D1 (US 4082911) se refiere a procesos análogos de reaccionar una base de nucleósido sililada y un derivado protegido de un azúcar, utilizando como catalizador de la reacción un trialquilsilil éster de un ácido inorgánico fuerte o un trialquilsilil éster de un ácido orgánico fuerte como el trimetil-silil-trifluoro-metanosulfonato.

Por otro lado, el documento D2 (US 4209613) revela una mejora para el método descrito en D1 que consiste en realizar un proceso de un solo paso en donde el trialquilsilil éster del ácido inorgánico fuerte o el trialquilsilil éster del ácido orgánico fuerte como el trimetil-silil-trifluoro-metanosulfonato, se forma *in situ* por reacción del ácido libre con el agente sililante, por ejemplo trialquil-clorosilano, el cual está presente en la mezcla de reacción en la cantidad molar apropiada.

En este sentido, la persona versada en la materia reconocerá, que los agente sililantes como los trialquilclorosilanos son muy reactivos y reaccionan rápidamente con el ácido libre, o la sal del mismo, que se encuentre en la mezcla de reacción para formar el trialquilsilil éster de dicho ácido que se utiliza como catalizador en D2.

Pero a diferencia de los documentos D1 y D2, tal como se mencionó antes, la presente invención revela que la 2'-desoxi-5-azacitidina (decitabina) puede ser obtenida de manera sorprendente a través de la reacción entre un 1-halo monosacárido derivado de fórmula (I) y una 5-azacitosina alquilada o sililada de fórmula (II) **en presencia de una sal como catalizador, en donde dicho catalizador se selecciona del grupo que consiste de una sal de un ácido sulfónico alifático como trifluorometan-sulfonato, o una sal de un ácido inorgánico fuerte como un perclorato.**

El uso de dichas sales de ácidos sulfónicos alifáticos o sales de ácidos inorgánicos fuertes evita la necesidad de usar compuestos tipo éster como catalizadores, lo cual simplifica significativamente la producción de 2'-desoxi-5-azacitidina toda vez que evita la síntesis de estos catalizadores tipo éster por separado o la adición de sus precursores en las cantidades estequiométricas adecuadas para su formación *in situ*, además, los catalizadores utilizados en el método de la presente solicitud son estables en condiciones acuosas, son fáciles de manipular, no producen productos de hidrólisis irritantes y pueden eliminarse con facilidad (líneas 12 a 14 de la página 3 del texto de la solicitud).

Adicionalmente, el uso de los catalizadores de la presente solicitud inesperadamente mejora la selectividad en la reacción de los compuestos de fórmulas (I) y (II) hacia la producción del isómero beta (isómero β) del compuesto de fórmula (III), por ejemplo, una selectividad alfa/beta de al menos 1:2. De acuerdo con lo anterior, la reacción de la presente invención puede llevarse a cabo para que tres cuartos del rendimiento de la reacción sean del isómero beta y, dependiendo de las condiciones de reacción particulares, se obtenga una

relación del isómero alfa al beta de 12:88. (líneas 3 a 8 de la página 3 y ejemplo 21 de la solicitud).

Además, utilizando los catalizadores de la presente solicitud sorprendentemente se puede obtener un rendimiento mayor que 95% para la reacción entre los compuestos de fórmulas (I) y (II), y que regularmente esté dentro del intervalo de 97-99%, calculado según la cantidad total de anómeros presentes en la mezcla de reacción bruta final. (líneas 8 a 11 de la página 3 y ejemplos 1 a 21 de la solicitud)

Así las cosas, la persona versada en la materia reconocerá que los documentos D1 y D2 hacen referencia al uso de catalizadores tipo éster, y de manera más específica a trialquilsilil ésteres de ácidos orgánicos fuertes o de ácidos inorgánicos fuertes, pero dichos documentos citados por el Opositor no hacen ninguna referencia al uso de una sal de un ácido sulfónico alifático como trifluorometan-sulfonato, o una sal de un ácido inorgánico fuerte como un perclorato, como catalizador de la reacción de la base de nucleósido sililada (fórmula (II) en la presente solicitud) y el derivado protegido del azúcar (fórmula (I) en la presente solicitud).

En vista de lo anterior, la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 no brinda ninguna motivación a la persona versada en la materia que le permitiera desarrollar de manera **obvia o evidente** el método de la presente solicitud, en donde se sintetiza la 2'-desoxi-5-azacitidina (decitabina) a través de la reacción entre un 1-halo monosacárido derivado de fórmula (I) y una 5-azacitosina alquilada o sililada de fórmula (II) en presencia de una sal como catalizador la cual se selecciona del grupo que consiste de una sal de un ácido sulfónico alifático como trifluorometan-sulfonato, o una sal de un ácido inorgánico fuerte como un perclorato.

Dentro de este contexto me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente*:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir,

* Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005.

que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

De este señalamiento es claro que **dentro de la legislación Andina, para que exista afectación del requisito de nivel inventivo de una solicitud de patente es necesario que la invención allí revelada sea derivable de forma clara y directa del arte previo, y que las enseñanzas de este arte previo sin lugar a dudas conduzcan a dicha invención.**

En consecuencia, es a todas luces evidente que a partir de las enseñanzas de D1 y D2 **no "salta a la vista de manera clara y directa"** el uso de una sal de un ácido sulfónico alifático o una sal de un ácido inorgánico fuerte como catalizador de la reacción de los compuestos de fórmula (I) y (II) (tal como se revela en la presente solicitud) y esto debido a que dichos documentos se refieren al uso de catalizadores tipo éster, y de manera más específica a trialquilsilil ésteres de ácidos orgánicos fuertes o de ácidos inorgánicos fuertes, pero el uso de una sal de un ácido sulfónico alifático o una sal de un ácido inorgánico fuerte no es señalado ni intentado en ninguno de los documentos D1 o D2, razón por la cual la persona versada en la materia no encontraría en la combinación de estos documentos una motivación para a utilizar una sal de un ácido sulfónico alifático como trifluorometan-sulfonato, o una sal de un ácido inorgánico fuerte como un perclorato, como catalizador de la reacción de la base de nucleósido sililada (fórmula (II) en la presente solicitud) y el derivado protegido del azúcar (fórmula (I) en la presente solicitud) para la obtención de decitabina.

Así también, **a partir de dichos documentos D1 y D2 no es evidente, es decir, no se tiene "certeza clara y manifiesta"**, de que el uso de una sal de un ácido sulfónico alifático como trifluorometan-sulfonato, o una sal de un ácido inorgánico fuerte como un perclorato, como catalizador de la reacción de los compuestos de fórmulas (I) y (II) permitiría obtener el compuesto de fórmula (III) del cual se obtiene la decitabina, tal y como se revela en la presente solicitud.

Finalmente, me permito manifestar que la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 no podría deducir de manera obvia o evidente que el uso de los catalizadores de la presente solicitud mejoraría la selectividad en la reacción de los compuestos de fórmulas (I) y (II) hacia la producción del isómero beta (isómero β) del compuesto de fórmula (III), por ejemplo, una selectividad alfa/beta de al menos 1:2. Así también, para la persona versada en la materia no resultaría obvio o evidente que al usar los catalizadores de la presente invención, dicha reacción se pudiera llevar a cabo para que tres cuartos del rendimiento de la reacción sean del isómero beta y, que dependiendo de las condiciones de reacción particulares, se obtendría una relación del isómero alfa al beta de 12:88. (líneas 3 a 8 de la página 3 y ejemplo 21 de la solicitud).

Sumando a lo anterior, la persona versada en la materia tampoco podría predecir a partir de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 que utilizando los catalizadores de la presente solicitud se pudiera obtener un rendimiento mayor que 95% para la reacción entre los compuestos de fórmulas (I) y (II), y que pudiera estar normalmente

dentro del intervalo de 97-99%, calculado según la cantidad total de anómeros presentes en la mezcla de reacción bruta final. (líneas 8 a 11 de la página 3 y ejemplos 1 a 21 de la solicitud).

En vista de todo lo anterior, queda claramente establecido que la presente solicitud goza de nivel inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, toda vez que a partir de estos documentos no sería obvio o evidente para la persona versada en la materia desarrollar un método para la obtención de decitabina, en donde para la reacción de los compuestos de fórmulas (I) y (II) se utilice como catalizador una sal de un ácido sulfónico alifático como trifluorometan-sulfonato, o una sal de un ácido inorgánico fuerte como un perclorato, tal como se revela en la presente solicitud; esto debido a que ninguno de los documentos D1 o D2 revela o sugiere el uso de dichas sales para la síntesis de decitabina.

7. CONCLUSIONES

En el presente memorial se ha expuesto la modificación realizada al capítulo reivindicatorio actualmente presentado, en donde los catalizadores adecuados que distinguen la presente invención de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 fueron incluidos dentro de la reivindicación 1 ahora modificada, es decir, se incluyó dentro de la reivindicación 1 la materia contenida en las reivindicaciones 3 y 8 actualmente presentadas que se refieren a los ácidos sulfónicos alifáticos y las sales de ácidos inorgánicos fuertes que se utilizan en el método objeto de la solicitud. Esta modificación realizada a la reivindicación 1 permite definir claramente la novedad y la contribución inventiva de la presente solicitud frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, razón por la cual la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio ahora modificado cumple los requisitos de patentabilidad exigidos por la Normatividad Andina.

Por otro lado, me permito resaltar que los argumentos anteriormente expuestos han demostrado de manera incontrovertible que la Oposición presentada por la sociedad LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S. con respecto a la presente solicitud, carece totalmente de fundamento y que la objeción presentada en el escrito de Oposición es totalmente infundada.

Dichos argumentos mostraron claramente que el Opositor interpreta erróneamente la presente invención y no logra identificar el objeto de la misma, razón por la cual señala una supuesta falta de nivel inventivo de la solicitud en estudio pero falla en proveer argumentos y pruebas que afecten el objeto de la solicitud en cuestión.

En este sentido, se estableció que el objeto de la invención es un método para producir 2'-desoxi-5-azacitidina (Decitabina) que consiste en proporcionar un 1-halo monosacárido derivado de fórmula (I) y una 5-azacitosina sililada o alquilada de fórmula (II) que se hacen reaccionar en presencia de una sal como catalizador para obtener el compuesto de fórmula (III), del cual se obtiene la Decitabina, en donde dicho método se caracteriza porque la sal utilizada como catalizador en la reacción entre los compuestos de fórmulas (I) y (II) se selecciona del grupo que comprende una sal de un ácido sulfónico alifático, preferiblemente del ácido metilsulfónico o del ácido etilsulfónico, o una sal de un ácido sulfónico alifático

fluorado, preferiblemente del ácido trifluorometan-sulfónico, ácido pentafluoroetil-sulfónico, o ácido heptafluoropropil-sulfónico; o una sal de ácido inorgánico fuerte compuesta por un catión y un anión no nucleofílico que no forma un complejo con dicho catión en solución, y preferiblemente se selecciona del grupo que comprende: MBPh_4 , $\text{MB}(\text{Me})_4$, MPF_6 , MBF_4 , MClO_4 , MBrO_4 , MJO_4 , M_2SO_4 , MNO_3 y M_3PO_4 (en donde: M=catión metálico; F=Flúor; Cl=cloro; Br=bromo; B=boro; Ph=fenilo; Me=metilo; P=fósforo y J=yodo), preferiblemente MBPh_4 , $\text{MB}(\text{Me})_4$, MPF_6 , MBF_4 , MClO_4 , MBrO_4 , MJO_4 , y preferiblemente es una sal del ácido perclórico y/o del ácido tetrafluorobórico.

En cambio, el Opositor señalaba una falta de nivel inventivo de la presente solicitud frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, pero como se comprobó anteriormente, estos documentos se refieren a métodos para la producción de decitabina por reacción de una base de nucleósido sililada y un derivado protegido de un azúcar, en donde los catalizadores utilizados son trialquilsilil ésteres de ácidos orgánicos fuertes o trialquilsilil ésteres de ácidos inorgánicos fuertes, los cuales son sintetizados por separado o producidos in situ al momento de realizar la reacción entre la base sililada y el derivado protegido de azúcar, **pero dichos documentos D1 y D2 no enseñan ni da alguna sugerencia a la persona versada en la materia que usando una sal de un ácido sulfónico alifático como trifluorometan-sulfonato o una sal de un ácido inorgánico fuerte como un perclorato (como las utilizadas en el método de la presente solicitud) se lograría la obtención de decitabina; y mucho menos dicha persona versada en la materia podría esperar de manera obvia o evidente a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 que el uso de las sales mencionadas en la solicitud en estudio permitiría obtener los sorprendentes resultados revelados en la misma, tales como la mejora de la selectividad hacia la producción del isómero beta del compuesto de fórmula (III) y el rendimiento de al menos 95% en la reacción entre los compuestos de fórmulas (I) y (II).**

En vista de lo anterior, ha quedado claramente establecido que la presente solicitud goza de nivel inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, toda vez que a partir de estos documentos no sería obvio o evidente para la persona versada en la materia desarrollar un método en donde para la reacción de los compuestos de fórmulas (I) y (II) se utilice como catalizador una sal de un ácido sulfónico alifático como trifluorometan-sulfonato, o una sal de un ácido inorgánico fuerte como un perclorato, tal como se revela en la presente solicitud, esto debido a que ninguno de los documentos D1 o D2 revela o sugiere el uso de dichas sales para la síntesis de decitabina. Lo anterior también demuestra que la persona versada en la materia no podría haber esperado los resultados sorprendentes conseguidos por el método reclamado para la producción de decitabina, debido también a que en dichos documentos D1 y D2 no se intenta y ni se sugiere el uso de las sales de la presente solicitud para la producción de decitabina.

8. Anexo al presente memorial me permito presentar:

(i) Recibo numero 11-101792, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y

(ii) Copia de las páginas **11 a 13** correspondientes al capítulo reivindicatorio ahora modificado, que consta de **13** reivindicaciones.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

9. En vista de todo lo anterior, ruego a usted declarar infundada la oposición presentada por la sociedad **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S**, estudiar la presente solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: ALICIA LLOREDA RICAURTE identificada (o) con: FE 53.215 y tarjeta profesional de abogado No. 53.215 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.

(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

 02 NOV 2011
ALICIA LLOREDA RICAURTE
FIRMA DE LA (EL) COMPARECIENTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

Joanny Nery
Morales Beltrán
C.C. 1.015.392.012

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 101792

Bogotá D.C., Octubre 18 de 2011 - 16:46:27

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	414999583	18/10/2011	38.215.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	118.000.00	118.000.00
				\$118.000.00

SON: **CIENTO DIECIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-037834- -00008-0000
Fecha: 2011-11-16 16:32:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 10

REIVINDICACIONES

1. Método para producir 2'-desoxi-5-azacitidina (Decitabina) proporcionando un compuesto de fórmula (I):



en la que

R es un sustituyente eliminable conocido per se, preferiblemente alquilcarbonilo (C_1-C_8), o fenilcarbonilo opcionalmente sustituido, o bencilcarbonilo opcionalmente sustituido;

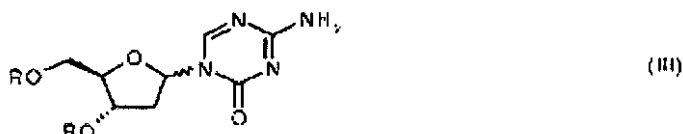
R₁ es un sustituyente eliminable, preferiblemente halógeno, preferiblemente cloro, bromo, flúor, preferiblemente cloro, o un imidato, preferiblemente triclorometil imidato, o un derivado de tio-alquilo, preferiblemente -S-metilo;

proporcionando también una base sililada de fórmula (II):



en la que R₂ es un grupo protector, preferiblemente un residuo de trimetilsililo (TMS);

haciendo reaccionar juntos el compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (II) en un disolvente anhidro adecuado y en presencia de un catalizador adecuado, obteniéndose así el compuesto de la fórmula (III):



y eliminando los sustituyentes R para obtener el compuesto 2'-desoxi-5-azacitidina (Decitabina),

caracterizado porque dicho catalizador se selecciona del grupo que comprende una sal de un ácido sulfónico alifático, preferiblemente del ácido metilsulfónico o del ácido etilsulfónico, o una sal de un ácido sulfónico alifático fluorado, preferiblemente del ácido trifluorometan-sulfónico, ácido pentafluoro-etilsulfónico, o ácido heptafluoropropil-sulfónico; o una sal de ácido inorgánico fuerte compuesta por un catión y un anión no nucleofílico que no forma un complejo con dicho catión en solución, y preferiblemente se selecciona del grupo que comprende: MBPh₄, MB(Me)₄, MPF₆, MBF₄, MClO₄, MBrO₄, MJO₄, M₂SO₄, MNO₃ y M₃PO₄, preferiblemente MBPh₄, MB(Me)₄, MPF₆, MBF₄, MClO₄, MBrO₄, MJO₄, y preferiblemente es una sal del ácido perclórico y/o del ácido tetrafluorobórico.

2. Método para producir un compuesto de fórmula (III) de acuerdo con la reivindicación 1, proporcionando un compuesto de fórmula (I):



5 en la que

R es un sustituyente eliminable conocido per se, preferiblemente alquilcarbonilo (C_1-C_8), o fenilcarbonilo opcionalmente sustituido, o bencilcarbonilo opcionalmente sustituido;

R_1 es un sustituyente eliminable, preferiblemente halógeno, preferiblemente cloro, bromo, flúor, preferiblemente cloro, o un imidato, preferiblemente triclorometil imidato, o un

10 derivado de tio-alquilo, preferiblemente -S-metilo;

proporcionando también una base sililada de fórmula (II):



en la que R_2 es un grupo protector, preferiblemente un residuo de trimetilsililo (TMS);

15 haciendo reaccionar juntos el compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (II) en un disolvente anhidro adecuado y en presencia de un catalizador adecuado, obteniéndose así el compuesto de fórmula (III), caracterizado porque dicho catalizador se selecciona del grupo que comprende una sal de ácido sulfónico alifático o una sal de un ácido inorgánico fuerte.

3. Método de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque el
20 catalizador es una sal del ácido metilsulfónico y/o las sales del ácido trifluorometansulfónico.

4. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque el catalizador es una sal alcalina o una sal alcalino-térrea, preferiblemente una sal de litio, sodio, potasio o magnesio, preferiblemente una sal de
25 litio.

5. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque el catalizador es la sal de litio del ácido metilsulfónico y/o trifluorometansulfonato de litio.

6. Método de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque el
30 catalizador se selecciona de las sales que comprenden sales de escandio, preferiblemente $Sc(OTf)_3$, de zinc, preferiblemente $Zn(OTf)_2$, o de cobre, preferiblemente $Cu(OTf)_2$.

7. Método de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 caracterizado porque el catalizador es una sal alcalina o una sal alcalino-térrea, preferiblemente una sal de litio,

sodio, potasio o magnesio, preferiblemente una sal de litio, preferiblemente perclorato de litio y/o tetrafluoroborato de litio.

8. Método de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque el catalizador es una sal de escandio, de zinc o de cobre.

5 9. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque el disolvente para llevar a cabo la reacción se selecciona del grupo que comprende solventes orgánicos, preferiblemente benceno, tolueno, xileno o disolventes clorados, preferiblemente diclorometano, dicloroetano, cloroformo, clorobenceno, o tolueno, xilol o acetonitrilo, carbonato de propileno y disolventes
10 relacionados.

10. Método de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque el disolvente para llevar a cabo la reacción se selecciona de disolventes orgánicos, preferiblemente tolueno y xileno y disolventes clorados, preferiblemente de disolventes clorados.

15 11. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque el catalizador es trifluorometansulfonato de litio y el disolvente se selecciona de disolventes orgánicos, preferiblemente tolueno y xileno, y disolventes clorados, preferiblemente diclorometano, dicloroetano, cloroformo y/o clorobenceno.

20 12. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque el sustituyente eliminable R es alquil (C_1-C_4)-carbonilo, o fenilcarbonilo o bencilcarbonilo opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilcarbonilo, toлилcarbonilo, xililcarbonilo; preferiblemente acetilo o p-cloro-fenilcarbonilo.

25 13. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, caracterizado porque el sustituyente eliminable R_1 es -O-acilo (C_1-C_4), -O-alquilo (C_1-C_4) o cloro, preferiblemente -O-(O)CCH₃ o cloro, preferiblemente cloro.