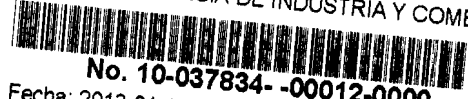


Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COME
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-037834-00012-0000
Fecha: 2013-01-17 16:21:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 7

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 Oficio No. **19156** dictado por ese Despacho mediante fijación en lista de 23 de Octubre de 2012.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el Señor Examinador bajo los acápites de claridad del capítulo reivindicatorio y nivel inventivo, me permito presentar las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión y los siguientes argumentos técnicos, por medio de lo cual se superan completamente dichas objeciones.

3. **MODIFICACIONES EN EL CAPITULO REIVINDICATORIO**

Inicialmente me permito señalar que como parte de la respuesta a las objeciones realizadas por el señor Examinador, el solicitante ha decidido realizar las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio:

- Eliminar los términos "sustituyente eliminable conocido per se", "sustituyente eliminable", y "grupo protector";
- Restringir el catalizador a la sal de litio del ácido trifluorometansulfónico, de acuerdo a lo revelado en el ejemplo 1 (página 6) de la descripción de la solicitud; y
- Reemplazar en la reivindicación 5 la expresión "disolvente adecuado" por el grupo de solventes orgánicos conformado por benceno, tolueno, xileno, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, clorobenceno, tolueno, xilol, acetonitrilo y carbonato de propileno, en concordancia con lo revelado en la página 5 (líneas 9 a 16) de la descripción de la solicitud.

De acuerdo con lo anterior me permito manifestar que las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de ninguna manera amplían el alcance de protección de la solicitud presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4. CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Con respecto al Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado, el Señor Examinador indica que los términos "sustituyente eliminable per se", "sustituyente eliminable", y "grupo protector" no serían técnicamente correctos, además del hecho que dichos términos son muy generales y por lo tanto pueden incluir compuestos que no estén adecuadamente soportados por las revelaciones del capítulo descriptivo.

Atendiendo a lo anterior me permito señalar que se han eliminado del capítulo reivindicatorio ahora modificado dichos términos superando así la objeción que en este sentido fue presentada por el señor Examinador.

De manera similar el señor Examinador asevera que la definición de los catalizadores involucrados en el proceso resta claridad a la materia que se desea proteger, toda vez que se ignora el significado de las expresiones "M", "Ph", "J", además que incluye términos generales tales como "sal de ácido inorgánico fuerte"

En respuesta a lo anterior me permito señalar que la nueva reivindicación 5 define como único catalizador la sal de ácido trifluorometansufónico por lo cual queda superada la objeción presentada por el señor Examinador frente a la definición de las sales utilizadas como catalizadores en el método reclamado.

Finalmente el Señor Examinador señala que el término "disolvente adecuado" es muy general toda vez que puede incluir disolventes que no se encuentren revelados en la descripción.

En este sentido me permito resaltar que dicho término ha sido remplazado por el grupo específico de solventes orgánicos benceno, tolueno, xileno, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, clorobenceno, tolueno, xilol, acetonitrilo y carbonato de propileno.

Visto lo anterior me permito manifestar que el capítulo reivindicatorio modificado de la presente solicitud de patente en cuestión cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 30 de la decisión 486 de 2000, toda vez que es claro, conciso y presenta pleno sustento en la descripción de la solicitud.

5. **NIVEL INVENTIVO**

Sobre este particular, el señor examinador considera que el capítulo reivindicatorio en estudio carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos **US3817980 (D3)** y **US 5426183 (D4)**.

En este sentido, con relación al documento D3 el Señor Examinador señala *"la diferencia que existe entre las composiciones reivindicadas y las de D3 radica en que dicho documento no se revela el tipo de catalizadores de la presente solicitud"* (SIC).

Por otro lado con respecto al documento D4 el Señor Examinador manifiesta que *"D4 enseña a facilitar la síntesis de nucleosidos a partir de las bases siladas con azúcares protegidos utilizando sales de ácido sulfónico, entre otras, las cuales facilitan la síntesis de los compuestos y facilitan la estereoselectividad de la reacción"* (SIC).

En consecuencia, el Señor Examinador afirma que *"la persona versada en la materia estaría en la capacidad de incluir las sales catalíticas de D4 en el procedimiento de D3 con la expectativa de llegar al procedimiento reivindicado con la expectativa de que hubiese una mejora en la selectividad y una mejor eficiencia de la reacción"* (SIC).

En conexión con lo anterior, el Señor Examinador concluye que los documentos D3 y D4 también afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones dependientes 2-13 de la presente solicitud.

Ahora bien, en respuesta a estos señalamientos me permito dirigir la atención de esa Oficina a las siguientes consideraciones y argumentos técnicos por medio de los cuales se pone de manifiesto que las enseñanzas de los documentos citados no permitirían por sí mismos ni en combinación, que la persona versada en la materia pudiera deducir de forma obvia el método reclamado por la presente invención, razón por la cual la solicitud en estudio si goza de nivel inventivo.

5.1. Nivel inventivo de la solicitud frente a las enseñanzas del Documento US 3817980 (D3)

En primer lugar me permito señalar que el procedimiento revelado en el documento D3 utiliza como catalizadores compuestos que presentan un comportamiento tipo ácido de Lewis.

En dicho procedimiento revelado en D3 los ácidos de Lewis son empleados como catalizadores para facilitar la reacción entre una base nucleosídica sililada con un derivado protegido de un azúcar para obtener nucleósidos de 5-azapirimidina, ya que como es bien sabido por la persona versada en la materia los ácidos de Lewis juegan

un papel benéfico para catalizar las reacciones orgánicas donde estén presentes átomos de oxígeno y nitrógeno.

Sin embargo, los ácidos de Lewis utilizados como catalizadores en el procedimiento de D3 son insolubles en agua y susceptibles a hidrólisis, de ésta forma dichos compuestos pueden llevar a cabo reacciones colaterales no deseadas obteniendo así productos irritantes tales como ácido clorhídrico y óxidos insolubles, los cuales son difíciles de separar del producto de la reacción deseado.

Así las cosas, para la persona versada en la materia será claro que los catalizadores revelados por D3 son difíciles de manipular especialmente en producción a gran escala.

Por otro lado, es sabido por la persona versada en la materia que **las reacciones catalizadas por ácidos de Lewis presentan una baja estéreo-, regio-, y quimioselectividad.**

A este respecto, me permito dirigir la atención de ese Despacho al hecho que debido al comportamiento tipo ácido de Lewis de los catalizadores de D3, los nucleósidos sintetizados pueden ser mezclas racémicas de los isómeros α y β , tal y como se observa en el ejemplo 3 de D3 en donde se obtiene una mezcla de isómeros α y β con un rendimiento de reacción del 76%, en donde el isómero β es obtenido posteriormente por medio de una cristalización fraccionada en acetato de etilo con un rendimiento de 41,6%.

Por otro lado, a diferencia del procedimiento revelado en D3, **la presente invención utiliza la sal de litio del ácido trifluorometansulfónico para catalizar la reacción entre la base nucleosídica sililada y el derivado protegido del azúcar.**

En este sentido me permito resaltar que **el uso en la presente invención de la sal de litio del ácido trifluorometansulfónico como catalizador permite una alta estereoselectividad hacia el isómero β de la 2'-desoxi-5-azacitidina tal y como es revelado en el ejemplo 11,** en donde se obtiene una proporción $\alpha/\beta = 16/84$.

Adicionalmente, debido a la alta estabilidad del anión trifluorometansulfonato la sal de litio utilizada como catalizador en la presente invención es más estable frente a los medios acuosos.

En vista de lo anterior, **dado que D3 revela el uso de ácidos de Lewis como catalizadores en la reacción entre una base nucleosídica sililada con el**

derivado protegido de un azúcar, la persona versada en la materia no encontraría en D3 alguna indicación o sugerencia que la condujera a usar la sal de litio del ácido trifluorometansulfónico como catalizador de la reacción entre una base nucleosídica sililada y el derivado protegido de un azúcar, y mucho menos a partir de las enseñanzas de D3 la persona versada en la materia podría tener algún indicio de los sorprendentes resultados de estereoselectividad hacia el isómero β de la 2'-desoxi-5-azacitidina.

En vista de lo anterior, queda claramente establecido que la presente invención tal y como se reclama en la nueva reivindicación 1 es inventiva frente a las enseñanzas de D3, toda vez que a partir de las revelaciones de dicha referencia para la persona versada en la materia no resultaría de ninguna manera obvia la inclusión de la sal de litio del ácido trifluorometansulfónico para llevar a cabo la catálisis en la reacción entre una base nucleosídica sililada con el derivado protegido de un azúcar, y mucho menos sería evidente para dicha persona la sorprendente estereoselectividad en favor del isómero β sobre el isómero α de la 2'-desoxi-5-azacitidina.

Consecuentemente, las reivindicaciones 2 a 6 del capítulo reivindicatorio ahora modificado de la presente solicitud también gozan de nivel inventivo frente a las enseñanzas de D3, toda vez que son reivindicaciones dependientes de la reivindicación 1 la cual conlleva nivel inventivo frente a las revelaciones de D3 como se discutió anteriormente.

5.2. Nivel inventivo de la solicitud frente a las enseñanzas del documento US5426183 (D4).

Por otro lado, el documento D4 revela un procedimiento para la glicolisación estereoselectiva de 2'-desoxi-2',2'-difluoronucleosidos y 2'-desoxi-2'-fluoronucleosidos. Dicho proceso de D4 implica la reacción entre una base nucleosídica sililada con el derivado protegido de un azúcar en una temperatura comprendida entre 50 y 220°C en un solvente orgánico con alto punto de ebullición, en donde se utilizan como catalizadores sales de los ácidos trifluorometansulfónico, nanofluorobutansulfónico, sulfúrico, perclórico, nítrico, y trifluoroacético, aunque preferiblemente se usan las sales de cesio y potasio del ácido trifluorometansulfónico.

Adicionalmente, me permito resaltar que el ejemplo 12 de D4 enseña una realización particular del procedimiento allí revelado, en la cual no se incluye catalizador para llevar a cabo la reacción de glicosilación con un rendimiento de reacción del 77% y una proporción entre los isómeros β/α de 3,4:1.

Sumado a lo anterior, me permito llamar la atención de esa Oficina al hecho que los catalizadores de D4 que permiten obtener una estereoselectividad alta del isómero β

del nucleósido sintetizado tienen un rendimiento de reacción bajo en todos los casos. (Véanse los Ejemplos 2 a 10, 12 y 13 de D4).

Contrario a las revelaciones de D4, la sal de litio del ácido trifluorometansulfónico utilizada como catalizador en el proceso de glicosilación de la presente solicitud logra llevar a cabo dicha reacción con la estereoselectividad a favor del isómero β en una relación de al menos 1:2 frente al isómero α manteniendo el rendimiento de la reacción alto. En éste sentido, me permito resaltar que las proporciones α/β evidenciadas en la presente solicitud se encuentran un rango comprendido entre 31:69 y 16:84 con rendimientos de 87,8 y 99,1% respectivamente, como se evidencia en los ejemplos 1 y 11.

Además, me permito señalar el hecho que el procedimiento de la presente solicitud se lleva a cabo a temperatura ambiente, lo cual hace más viable la aplicación industrial del procedimiento revelado en la solicitud, toda vez que no es necesario incrementar la temperatura del medio de reacción, lo que se traduce en costos más bajos de capital y de operación.

En vista de lo anterior me permito señalar que la persona versada en la materia no encontraría en el documento D4 ninguna sugerencia que lo llevara de manera obvia al método objeto de la reivindicación 1 ahora modificada de la presente solicitud, toda vez que en D4 no existe una revelación de la sal de litio del ácido trifluorometansulfónico que se utiliza como catalizador en la presente solicitud, ni a partir de sus enseñanzas la persona versada en la materia podría encontrar una sugerencia que le diera una expectativa razonable de que el uso de la sal de litio del ácido trifluorometansulfónico le permitiría obtener un método, como el de la presente solicitud, con alta estereoselectividad hacia el isómero β de la 2'-desoxi-5-azacitidina al tiempo que mantiene un alto rendimiento de reacción.

En vista de lo anterior queda claramente establecido, que la presente invención tal como se reclama en la nueva reivindicación 1 es inventiva frente a las enseñanzas de D4.

Adicionalmente, las nuevas reivindicaciones 2 a 6 de la presente solicitud también gozan de nivel inventivo frente a las enseñanzas de D4, toda vez que son reivindicaciones que son dependientes de la reivindicación 1 la cual conlleva nivel inventivo frente a D4 como se discutió anteriormente.

5.3. Nivel inventivo de la solicitud frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos D3 y D4.

Ahora bien, con respecto a la combinación de las enseñanzas de los documentos D3 y D4 el señor examinador asegura que:

"teniendo en cuenta el problema técnico objetivo, su solución en una derivación evidente del estado de la técnica, ya que la persona versada en la materia estaría en la capacidad de incluir las sales catalíticas de D4 en el procedimiento de D3 con la expectativa de llegar al procedimiento reivindicado con la expectativa de que hubiese una mejora en la selectividad y una mejor eficiencia de la reacción" (SIC).

En respuesta a éste señalamiento me permito manifestar que a partir de la combinación de enseñanzas de los documentos D3 y D4 la persona versada en la materia no podría llegar de manera obvia al objeto de la solicitud en vista de las siguientes razones:

Para comenzar me permito señalar que de acuerdo con las revelaciones del capítulo descriptivo de D4, dicha anterioridad prefiere las sales de Potasio y Cesio del ácido trifluorometansulfónico para catalizar la reacción de glicosilación y no las sales de litio.

Adicionalmente, como se puede observar en el ejemplo 7 de la presente solicitud, **al usar la sal de potasio del ácido trifluorometansulfónico sugerida en D4 para llevar a cabo la catálisis de la reacción de glicosilación descrita en el procedimiento de la presente solicitud no se obtiene una estereoselectividad significativa a favor del isómero β , toda vez que se obtiene una mezcla con selectividad α/β 44:56.**

Por otro lado, el Problema Técnico objetivo que pretende resolver la presente invención es proporcionar un procedimiento de síntesis de la 2'desoxi-5-azacitidina en el cual se obtenga una selectividad mayor del isómero β sobre el isómero α manteniendo el rendimiento de la reacción alto.

Dicho problema es resuelto por el método definido en la reivindicación 1 de la presente invención utilizando la sal de litio del ácido trifluorometansulfónico como catalizador en el proceso de glicosilación, con el cual se obtienen resultados desde una relación $\alpha:\beta$ de 31:69 con un rendimiento de 87,8% (EJEMPLO 1 de la página 6 de la descripción de la solicitud) hasta de una relación de $\alpha:\beta$ de 16:84 con un rendimiento de reacción del 99,1% (EJEMPLO 11 de las páginas 8 y 9 de la descripción de la solicitud).

En cambio, ni el documento D3 ni el documento D4 están dirigidos a resolver éste problema y la solución provista por la presente solicitud tampoco es mencionada ni sugerida en D3 o D4.

En este sentido, **me permito manifestar que a partir de los documentos D3 y D4 la persona versada en la materia no encontraría una motivación para llevar a cabo la glicosilación estereoselectiva entre una base nucleosídica sililada con un derivado protegido de un azúcar** utilizando como catalizador la sal de litio del ácido trifluorometansulfónico para obtener así el método de la reivindicación 1, toda vez que dicha sal de litio no es sugerida ni es evidente a partir de las enseñanzas de D3 y D4. Adicionalmente a partir de las enseñanzas de tales documentos del estado del arte la persona versada en la materia no podría tener una expectativa razonable de que el introducir la sal de litio del ácido trifluorometansulfónico al método de D3 le permitiría obtener un método, como el de la presente solicitud, con alta estereoselectividad hacia el isómero β de la 2'-desoxi-5-azacitidina al tiempo que mantiene un alto rendimiento de la reacción, toda vez que los catalizadores revelados en D4 pueden tener una estereoselectividad hacia el isómero β de la 2'-desoxi-5-azacitidina o un rendimiento alto de la reacción pero no éstos dos resultados al mismo tiempo.

En vista de lo anterior, la persona versada en la materia reconocerá que al incorporar los catalizadores sugeridos en D4 en el proceso de D3 para facilitar la reacción entre una base nucleosídica sililada con el derivado protegido de un azúcar, no permite llegar al objeto de la presente solicitud que es un procedimiento donde se obtiene el isómero β de la 2'-desoxi-5-azacitidina con alta estereoselectividad hacia dicho isómero al mismo tiempo que mantiene un alto rendimiento de la reacción, por lo tanto **la persona versada en la materia reconocerá que la solicitud en cuestión no puede ser obvia o evidente a partir de las enseñanzas de los documentos D3 y D4 por lo tanto goza de nivel inventivo.**

Adicionalmente, las reivindicaciones 2 a 6 del capítulo reivindicatorio ahora modificado también son inventivas frente a las enseñanzas de los documentos D3 y D4 toda vez que son dependientes de la inventiva reivindicación 1 ahora modificada.

6. CONCLUSIÓN

Para finalizar me permito indicar que en virtud de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, la reclamación es totalmente clara y concisa cumpliendo así con lo exigido por la Decisión Andina 486 de 2000.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto al documento citado, se estableció de manera incontrovertible que el método reclamado por la presente invención goza de nivel inventivo frente a las enseñanzas del arte previo.

7. Anexo me permito presentar copia de las páginas **11** y **12** que corresponde al **nuevo capítulo reivindicatorio**, descrito dentro del presente memorial, constituido por **6** reivindicaciones.

8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAUTE

T.P. 53.215

Dirección para Notificaciones: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**

Cikaz AG.
Exp. 10-037.834

REIVINDICACIONES

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



5 en donde

R es un sustituyente seleccionado de alquilcarbonilo (C_1-C_8), fenilcarbonilo opcionalmente sustituido, o bencilcarbonilo opcionalmente sustituido;

R_1 es un sustituyente seleccionado de halógeno, triclorometil imidato, o -S-metilo;

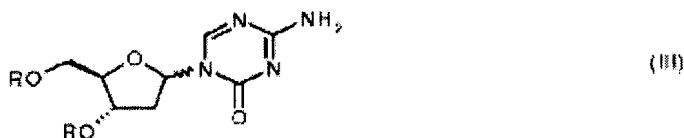
proporcionando también una base sililada de fórmula (II):



10

en donde R_2 es 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 seleccionado de benceno, tolueno, xileno, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, clorobenceno, tolueno, xilol, acetonitrilo o carbonato de propileno y en presencia de un catalizador adecuado, obteniéndose así el compuesto de la fórmula (III):



20 y eliminando los sustituyentes R para obtener el compuesto 2'-desoxi-azacitidina (Decitabina), caracterizado porque dicho catalizador es la sal de litio del ácido trifluorometansulfónico.

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

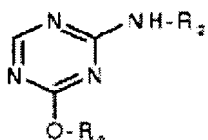


en donde

R es un sustituyente seleccionado de alquilcarbonilo (C_1-C_8), fenilcarbonilo opcionalmente sustituido, o bencilcarbonilo opcionalmente sustituido;

R_1 es un sustituyente seleccionado de halógeno, triclorometil imidato, o -S-metilo;

proporcionando también una base sililada de fórmula (II):



(II)

5

en la que R_2 es un residuo de trimetilsililo (TMS);

10 haciendo reaccionar juntos el compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (II) en un disolvente anhidro adecuado seleccionado de benceno, tolueno, xileno, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, clorobenceno, tolueno, xilol, acetonitrilo o carbonato de propileno y en presencia de un catalizador adecuado, obteniéndose así el compuesto de fórmula (III), caracterizado porque dicho catalizador es la sal de litio del ácido trifluorometansulfónico.

15 3. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque el solvente para llevar a cabo la reacción se selecciona de tolueno, xileno, acetonitrilo, diclorometano o dicloroetano.

4. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque el sustituyente R es acetilo o p-cloro-fenilcarbonilo.

20 5. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque el sustituyente R_1 es halógeno.

6. Método de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque el sustituyente R_1 es cloro.

25