



No. 10-037834-00006-0000

Fecha: 2011-07-19 09:32:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 30

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A:

- | | |
|--|--|
| ☒ Patente de Invención. | ☐ Marca Colectiva. |
| ☐ Patente de Modelo de Utilidad. | ☐ Marca de Certificación. |
| ☐ Diseño Industrial. | ☐ Lema Comercial. |
| ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados. | |
| ☐ Marcas de Productos o Servicios. | |

②

SOLICITUD
PUBLICADA

Número del expediente: 10 - 037834
Solicitante: CILAG AG
Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE
Título de la nueva creación o denominación del signo: "METODOS PARA
PRODUCIR 2'-DESOXI-5-AZACITIDINA (DECITABINA)"
Gaceta: 627

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE	Nombre: <u>LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.</u>	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: <u>Carrera 44 N° 20 C 73</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>COLOMBIA</u> Lugar de Constitución: <u>BOGOTÁ</u> Teléfono: <u>3692222</u> Fax: <u>3693542</u> E-mail: _____	C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>860.000.760-1</u>	
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: <u>ELINA ISAURA MORENO BOHORQUEZ</u> Dirección: <u>CARRERA 104 N°119-95 OF 104</u> Teléfono: <u>2131213</u> Fax: <u>6121979</u> E-mail: <u>negocios@optimum-co.com</u>	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>51.975.664</u> TP <u>83823</u>	

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

Art.14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN

Causal: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor: _____

Justificación: _____

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo
revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la
misma tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

2

⑤ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

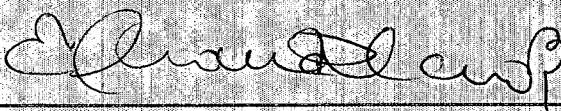
⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ ✓

FIRMA:



C.C. 51'975.664

TP. 83823



Optimum

Señor Director,

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

Referencia : Expediente N° 10 037834 ✓
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"MÉTODO PARA PRODUCIR 2'-DESOXI-5-
AZACITIDINA"
Solicitante : CILAG AG
Opositora : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 627 del 20 de abril de 2011

Yo, *ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ*, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Bogotá, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "*MÉTODO PARA PRODUCIR 2'-DESOXI-5-AZACITIDINA*", cuyo titular es **CILAG AG**, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la



Optimum

comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular DECITABINA. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 5 de abril de 2010, reivindicando prioridad bajo la solicitud EP20070019826 del 2007-10-10; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 627 del 20 de abril de 2011, cuya publicación internacional corresponde a la WO 2009047313 del 2009-04-16.

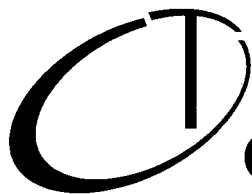
2.2. La solicitud colombiana 10 037834 objeto de la presente oposición, se refiere a un método para la producción de 2'-desoxi-5-azacitidina (Decitabina) al proporcionar un compuesto de fórmula (I), en donde R es un sustituyente eliminable conocido per se; y R1 es un sustituyente eliminable; proporcionando también una base sililada de fórmula (II), en donde 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; y eliminando los sustituyentes R del compuesto obtenido 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 o una sal de un ácido inorgánico fuerte.

2.3. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: "Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial". Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues 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.

2.4. Ahora bien, el documento D1 se refiere a procesos convencionales básicos de reaccionar catalíticamente una base de nucleósidos sililado con un derivado protegido de un azúcar nucleósido enmascarado mediante el empleo típico de ácido de Lewis o catalizadores de Friedel-Crafts, como SnCl_4 , TiCl_4 , útil para la preparación de decitabina y para sustituir estos catalizadores con ésteres de trialquilsililo 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 SnCl_4 o TiCl_4 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.

2.5. 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 trialquilsililo 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 acetonitrilo, lo que produce in situ éster sililado 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



Optimum

Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

exclusivamente, son mayores que los de los procesos convencionales. Así las cosas, a partir del documento D1, es posible llegar a procesos de reaccionar catalíticamente una base de nucleósidos sililado y la posterior síntesis de análogos de nucleósidos con base en lo que se indica en D2, sobre lo cual cualquier persona versada en la materia puede llegar a la misma materia sobre la cual busca protección en la presente.

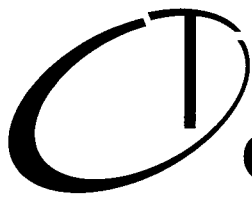
2.6. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 en combinación con la materia expuesta en el documento D2, la presente carece evidente de ALTURA INVENTIVA.

2.7. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 10 037834 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con uno de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.8. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.8.1. CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA. Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."* A la fecha de prioridad, 10 de octubre de 2007, 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 sililada 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.

2.9. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación"*



Optimum

industrial". La solicitud pretendida no cumple con uno de los tres requisitos de patentabilidad.

Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

2.10. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada "*MÉTODO PARA PRODUCIR 2'-DESOXI-5-AZACITIDINA*", cuyo titular es CILAG AG, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 627 del 20 de abril de 2011.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

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

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

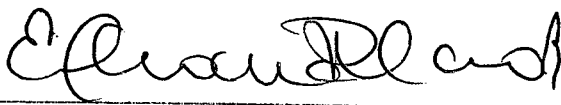
1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de **LABORATORIOS
SYNTHESIS S.A.S.**
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:

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

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,



ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

10

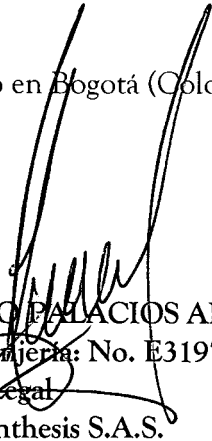
PODER ESPECIAL

Yo, **LUIS PALACIOS ARAGÓN**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Bogotá (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Bogotá (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. 10 037.834, titulada "**METODOS PARA PRODUCIR 2'-DESOXI-5-AZACITIDINA (DECITABINA)**", cuyo titular CILAG AG publicada en la gaceta No. 627 del 20 de abril de 2011.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Bogotá (Colombia) a los 7 días del mes de julio de 2011.


LUIS ALBERTO PALACIOS ARAGÓN
Cédula de Extranjería: No. E319788.
Representante Legal
Laboratorios Synthesis S.A.S.

Acepto:



ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ
C.C. 51'975.664 de Bogotá
T.P.A. 83823 del C.S. de la J.



DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO

Compareció ante el Notario 18 del Circulo de Bogotá, **LUIS ALBERTO PIADES**

ARAGON

quien exhibió la C.C. **E319788**

Expedida en [redacted] y declaró que la firma y huella que aparecen en el presente documento son suyas y que el contenido del mismo es cierto.

BOGOTÁ, D.C.

07 JUL 2011

FIRMA

EL NOTARIO

HUELLA DEL INDICE DERECHO

NOTARIA DIECIOCHO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C.
LA HUELLA SE AUTENTICA POR SOLICITUD DEL INTERESADO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0065668

Bogotá D.C., Julio 07 de 2011 - 09:49:43

RECIBIDO DE : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

NI 860.000.760

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	420390541	06/07/2011	2.432.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	304.000.00	304.000.00
				\$304.000.00

SON: **TRESCIENTOS CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



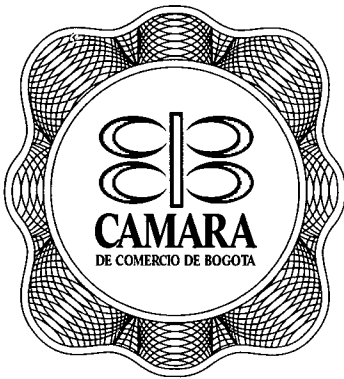
No. 10-037834- -00006-0000

Fecha: 2011-07-19 09:32:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 30

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 7 de 2011 - 09:49:44



01



* 1 0 4 3 0 8 3 0 5 *

12

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE PALOQUEMAO

11 DE JULIO DE 2011

HORA 09:05:06

R032000738

PAGINA: 1 de 5

* * * * *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA, CON FUNDAMENTO EN LAS MATRICULAS E INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL

CERTIFICA:

NOMBRE : LABORATORIOS SYNTHESIS S A S

N.I.T. : 860000760-1

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

MATRICULA NO: 00008059 DEL 23 DE MARZO DE 1972

CERTIFICA:

DIRECCION DE NOTIFICACION JUDICIAL : CRA 44 NO 20C 73

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

EMAIL DE NOTIFICACION JUDICIAL : synthe@synthesis.com.co

DIRECCION COMERCIAL : CRA 44 NO 20C 73

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

EMAIL COMERCIAL : synthe@synthesis.com.co

CERTIFICA:

CONSTITUCION: ESCRITURA PUBLICA NO.2078, NOTARIA 8 BOGOTA, DEL 27 DE JULIO DE 1.950, INSCRITA EL 10 DE AGOSTO DE 1.950, BAJO EL NO. 21.766 DEL LIBRO RESPECTIVO ACLARADA POR ESCRITURA NO. 3608 DEL 8 DE OCTUBRE DE 1.956 NOTARIA 8 DE BOGOTA INSCRITA EN ESTA - CAMARA DE COMERCIO EL 19 DE OCTUBRE DE 1.956 BAJO EL NO. 35.547 DEL LIBRO RESPECTIVO, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD DENOMINADA: "LABORATORIOS BALBAG".

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 3997 OTORGADA EN LA NOTARIA 8 DE BOGOTA EL 24 DE NOVIEMBRE DE 1.952, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 1 DE DICIEMBRE DE 1.952, BAJO EL NUMERO 26.158 DEL LIBRO RESPECTIVO, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: "LABORATORIOS --- BALBAG" POR EL DE "LABORATORIO SYNTHESIS" E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 6491 OTORGADA EN LA NOTARIA 1. - DE BOGOTA EL 24 DE DICIEMBRE DE 1.981, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 12 DE MARZO DE 1.982, BAJO EL NUMERO 113.297 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE "LABORATORIOS SYNTHESIS - BALAVOINE Y CIA. S.C.A" POR EL DE "LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA. Y CIA. S.C.A" E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 8580 OTORGADA EN LA NOTARIA 3 DE BOGOTA EL 4 DE DICIEMBRE DE 1.973, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 7 DE ENERO DE 1.974, BAJO EL NUMERO 14.478 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD SE TRASFORMO DE LIMITADA EN COMANDITA POR ACCIONES BAJO EL NOMBRE DE LABORATORIOS SYNTHESIS BALAVOINE Y CIA. S.C.A.

CERTIFICA:

QUE POR ACTA NO. 117 DE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS, DEL 30 DE ABRIL DE 2010, INSCRITA EL 10 DE JUNIO DE 2010 BAJO EL NÚMERO 1390261 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA SE TRANSFORMO DE SOCIEDAD EN COMANDITA POR ACCIONES A SOCIEDAD POR ACCIONES SIMPLIFICADA BAJO EL NOMBRE DE: LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

CERTIFICA:

QUE POR E.P. NO.5.435 DEL 17 DE SEPTIEMBRE DE 1.996, NOTARIA PRIMERA DE SANTAFE DE BOGOTA, INSCRITA EL 30 DE SEPTIEMBRE DE 1.996, BAJO EL NO.556.909 DEL LIBRO IX, ADICIONADA POR LOS REGISTROS 557 146 DEL 1 DE OCTUBRE DE 1.996, Y 557.301 DEL 2 DE OCTUBRE DE 1996 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA COMUNICO QUE SE FUSIONO, ABSORBIENDO A LA SOCIEDAD "SYNTHESIS VETERINARIA LTDA Y CIA S C A"

CERTIFICA:

QUE POR E.P. NO.1024 DEL 28 DE FEBRERO DE 1997, DE LA NOTARIA 1. DE SANTAFE DE BOGOTA, INSCRITA EL 31 DE MARZO DE 1997, BAJO EL NUMERO 579245 DEL LIBRO IX, CELEBRO ACUERDO DE FUSIÓN CON LA SOCIEDAD PRODUCTOS DIETÉTICAS DIETESYN S.A, DONDE LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA FUE LA ABSORBENTE.

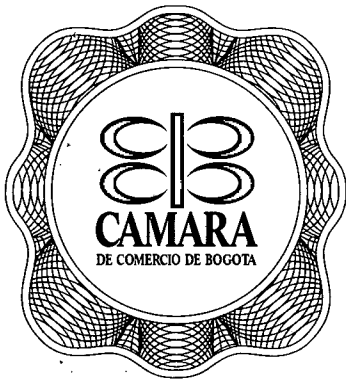
CERTIFICA:

QUE POR ACTA NO. 120 DE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 29 DE JULIO DE 2010, INSCRITA EL 19 DE NOVIEMBRE DE 2010 BAJO EL NUMERO 01429837 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA (ABSORBENTE) ABSORBE MEDIANTE FUSIÓN A LAS SOCIEDADES INMUNOSYN SAS Y GYNOPHARM SAS LAS CUALES SE DISUELVEN SIN LIQUIDARSE.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
4471	18-XII-1.956	8 BTA.	22-XII-1.956 NO. 36.077
3322	31-XII-1.958	8 BTA.	12-I-1.959 NO. 42.034
2322	22-IX-1.961	8 BTA.	29-IX-1.961 NO. 51.161
290	2-II-1.967	6 BTA.	24-II-1.967 NO. 71.304
8545	16-XII-1.967	6 BTA.	26-I-1.968 NO. 75.041
4679	20-XII-1.967	8 BTA.	26-I-1.968 NO. 75.042
3010	14-V-1.968	6 BTA.	30-V-1.968 NO. 76.244
2931	4-V-1.970	6 BTA.	18-V-1.970 NO. 84.983
5656	13-VII-1.970	6 BTA.	13-VIII-1.970 NO. 86.126
3487	15-VII-1.971	3 BTA.	29-VII-1.971 NO. 90.980
4638	10-VII-1.984	11 BTA.	27-VIII-1.984 NO.157.001
1443	14-III-1.985	11 BTA.	26- III-1.985 NO.167.627
724	11- II-1.985	1 BTA.	21- II-1.985 NO.165.940
4836	11-VIII-1986	1 BTA.	23- IX -1.986 NO.197.784
5659	15- IX -1986	1 BTA.	23- IX -1.986 NO.197.784
6326	16- X -1987	1 BTA.	23- X -1.987 NO.221.604
5164	21-VIII-1990	1 BTA.	3- IX -1.990 NO.303.579
9244	23-XII- 1991	1 STAFE.BTA.	8-I -1.992 NO.351.255
8145	15- X - 1992	1 STAFE.BTA.	16- X-1.992 NO.382.488
1374	26- III-1993	1 STAFE.BTA.	19- III-1993 NO.399972
3120	01-VI-1.995	1A.STAFE BTA	23-VI- 1.995 NO.498.060
5435	17-IX-1.996	1A.STAFE BTA	30-IX- 1.996 NO.556.909
5435	17-IX-1.996	1A.STAFE BTA	01- X- 1.996 NO.557.146
5435	17-IX-1.996	1A.STAFE BTA	02- X- 1.996 NO.557.301
5942	7-X -1.996	1A.STAFE BTA	11- X- 1.996 NO.558.222
6305	24-X--1.996	1A.STAFE BTA	07-XI--1.996 NO.561.207
6929	25-XI-1.996	1A.STAFE BTA	12-XII-1.996 NO.565.961
787	19-II-1.997	1A.STAFE BTA	25-II -1.997 NO.575.141



01



* 1 0 4 3 0 8 3 0 6 *

13

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE PALOQUEMAO

11 DE JULIO DE 2011

HORA 09:05:06

R032000738

PAGINA: 2 de 5

* * * * *

1024

28-II-1.997 1A.STAFE BTA 31-III-1.997 NO.579.245

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0007110	1997/10/28	0001	BOGOTA D.C.	1997/11/06	00609204
0001896	1998/03/16	0001	BOGOTA D.C.	1998/04/01	00628368
0002924	1998/04/21	0001	BOGOTA D.C.	1998/05/18	00634309
0002377	2000/06/14	0001	BOGOTA D.C.	2000/06/20	00733626
0000SIN	2004/06/22	0000	BOGOTA D.C.	2004/06/28	00940785
117	2010/04/30	0000	BOGOTA D.C.	2010/06/10	01390261
120	2010/08/18	0000	BOGOTA D.C.	2010/08/26	01409241
120	2010/08/30	0000	BOGOTA D.C.	2010/09/13	01413659
120	2010/07/29	0000	BOGOTA D.C.	2010/11/19	01429837
139	2011/06/07	0000	BOGOTA D.C.	2011/06/20	01489422

CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 27 DE JULIO DE 2040

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: EL OBJETO DE LA SOCIEDAD ES EL EJERCICIO DE TODAS LAS ACTIVIDADES COMERCIALES PARA: 1) LA IMPORTACIÓN, EXPORTACIÓN, FABRICACIÓN, COMERCIALIZACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, HIGIÉNICOS, VETERINARIOS E IMPLEMENTOS MÉDICOS. 2) CUALQUIER OTRA ACTIVIDAD LÍCITA DE COMERCIO RELACIONADA CON SU OBJETO SOCIAL PRINCIPAL Y TODO LO QUE SE RELACIONA CON LA IMPORTACIÓN DE LOS BIENES Y EQUIPOS NECESARIOS PARA EL DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL. 3) TENER LA REPRESENTACIÓN EN COLOMBIA DE EMPRESAS O SOCIEDADES ESTABLECIDAS FUERA DEL TERRITORIO COLOMBIANO, CUYO OBJETO SEA SIMILAR O COMPLEMENTARIO. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PRINCIPAL, LA SOCIEDAD PODRÁ ADELANTAR Y CELEBRAR LOS SIGUIENTES ACTOS Y CONTRATOS: A) EXPORTAR E IMPORTAR, AGENCIAR, DISTRIBUIR, COMERCIALIZAR, COMPRAR O VENDER A COMISIÓN O CONSIGNACIÓN O DE CUALQUIER OTRA FORMA O MODALIDAD, TODA CLASE DE EQUIPOS, APARATOS, BIENES AL POR MAYOR O AL DETAL, Y SERVICIOS RELACIONADOS CON SU ACTIVIDAD. B) GRAVAR EN CUALQUIER FORMA LOS BIENES DE SU PROPIEDAD MUEBLES O INMUEBLES, DAR EN PRENDA LOS PRIMEROS O HIPOTECAR LOS SEGUNDOS PARA GARANTIZAR OBLIGACIONES DE LA SOCIEDAD. C) CONSTITUIR APODERADOS QUE LE REPRESENTEN, ASOCIARSE CON OTRAS COMPAÑÍAS DE LA MISMA O PARECIDA NATURALEZA Y EN GENERAL REALIZAR TODA CLASE DE OPERACIONES COMERCIALES O CIVILES Y EJECUTAR O CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS O ACTOS DEL MISMO ORDEN, YA SEAN INDUSTRIALES, COMERCIALES O FINANCIEROS ENCAMINADOS A ALCANZAR LOS FINES QUE SE PROPONEN. D) ADQUIRIR, ENAJENAR, ADMINISTRAR, RECIBIR O DAR EN ARRENDATARIO O A CUALQUIER TÍTULO, TODA CLASE DE BIENES MUEBLES E INMUEBLES. E) INTERVENIR ANTE TERCEROS O ANTE LOS ACCIONISTAS MISMOS COMO ACREEDORA O COMO DEUDORA EN TODA CLASE DE OPERACIONES DE CRÉDITO, DANDO O RECIBIENDO LAS

~~GARANTÍAS DEL CASO, CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS; F) EFECTUAR CUALQUIER CLASE DE OPERACIONES DE CRÉDITO ACTIVO O PASIVO, TALES COMO CONSTITUIR DEPÓSITOS, EFECTUAR PRESTAMOS. OTORGAR O RECIBIR DOCUMENTOS NEGOCIABLES, GIRAR, ACEPTAR, ENDOSAR, ASEGURAR Y NEGOCIAR EN GENERAL TÍTULOS VALORES RECIBIRLOS EN PAGO; G) CELEBRAR Y EJECUTAR EN GENERAL TODOS LOS ACTOS Y CONTRATOS PREPARATORIOS, COMPLEMENTARIOS O ACCESORIOS DE TODOS LOS ANTERIORES, LOS QUE SE RELACIONEN CON LA EXISTENCIA Y FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, Y LOS QUE SEAN CONDUCTENTES AL BUEN LOGRO DE LOS FINES SOCIALES.~~

CERTIFICA:

CAPITAL:

**** CAPITAL AUTORIZADO ****

VALOR : \$20,000,000,000.00
NO. DE ACCIONES : 20,000,000.00
VALOR NOMINAL : \$1,000.00

**** CAPITAL SUSCRITO ****

VALOR : \$18,091,180,000.00
NO. DE ACCIONES : 18,091,180.00
VALOR NOMINAL : \$1,000.00

**** CAPITAL PAGADO ****

VALOR : \$18,091,180,000.00
NO. DE ACCIONES : 18,091,180.00
VALOR NOMINAL : \$1,000.00

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: LA SOCIEDAD CONTARÁ CON UN GERENTE, QUIEN TENDRÁ DOS SUPLENTE DENOMINADOS SUBGERENTES, QUIENES LO REEMPLAZARÁN EN LAS FALTAS OCASIONALES, TEMPORALES O ABSOLUTAS DE AQUEL.

CERTIFICA:

**** NOMBRAMIENTOS ****

QUE POR ACTA NO. 127 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 12 DE NOVIEMBRE DE 2010, INSCRITA EL 23 DE NOVIEMBRE DE 2010 BAJO EL NUMERO 01430759 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
GERENTE	
PALACIOS LUIS ALBERTO	C.E. 000000000319788

QUE POR ACTA NO. 117 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 30 DE ABRIL DE 2010, INSCRITA EL 10 DE JUNIO DE 2010 BAJO EL NUMERO 01390261 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
SUBGERENTE	

MUÑOZ MARTINEZ ORLANDO	C.C. 000000008317044
------------------------	----------------------

QUE POR ACTA NO. 139 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 7 DE JUNIO DE 2011, INSCRITA EL 20 DE JUNIO DE 2011 BAJO EL NUMERO 01489425 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
SUBGERENTE	

PICART LAURENZ FRANCISCO JAVIER	P.P. 000000036717704
---------------------------------	----------------------

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: EL GERENTE DE LA SOCIEDAD TIENE A SU CARGO LA ADMINISTRACIÓN INMEDIATA DE LA SOCIEDAD, ASÍ COMO LA REPRESENTACIÓN LEGAL DE LA MISMA Y EN TAL VIRTUD LE ESTÁN ASIGNADAS LAS SIGUIENTES FUNCIONES Y ATRIBUCIONES: A) LLEVAR LA REPRESENTACIÓN DE LA ENTIDAD, TANTO JUDICIAL COMO EXTRAJUDICIALMENTE. B) EJECUTAR LOS ACUERDOS Y DECISIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. C)



01



* 1 0 4 3 0 8 3 0 7 *

14

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE PALOQUEMAO

11 DE JULIO DE 2011

HORA 09:05:06

R032000738

PAGINA: 3 de 5

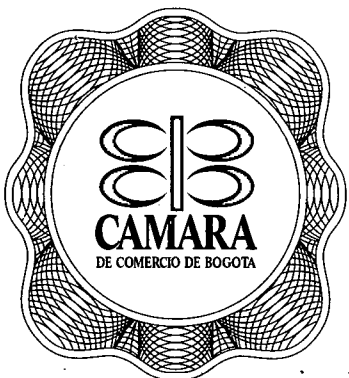
* * * * *

CONSTITUIR, PARA CASOS ESPECIALES, APODERADOS JUDICIALES O EXTRAJUDICIALES. D) CELEBRAR LOS ACTOS, OPERACIONES Y CONTRATOS CONDUCENTES AL BUEN LOGRO DEL OBJETO DE LA SOCIEDAD. E) CUIDAR DE LA RECAUDACIÓN E INVERSIÓN DE LOS FONDOS DE LA SOCIEDAD. F) PRESENTAR A LA REUNIÓN ORDINARIA ANUAL DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, EL INVENTARIO Y LOS ESTADOS FINANCIEROS DE PROPÓSITO GENERAL DE FIN DE EJERCICIO, JUNTO CON UN INFORME ESCRITO RELACIONADO CON LA SITUACIÓN Y LA MARCHA DE LA ENTIDAD. G) CREAR LOS EMPLEADOS NECESARIOS PARA LA DEBIDA MARCHA DE LA SOCIEDAD, SEÑALAR SUS FUNCIONES Y ASIGNACIONES Y HACER LOS NOMBRAMIENTOS CORRESPONDIENTES. H) CONVOCAR A LA ASAMBLEA GENERAL CUANDO PROCEDA HACERLO CONFORME A LA LEY O A ESTOS ESTATUTOS. I) PRESENTAR A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, CUANDO ASÍ LO SOLICITE, ESTADOS FINANCIEROS MENSUALES DE PRUEBA E INFORMES. J) EJERCER LAS FUNCIONES QUE LE DELEGUE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. K) CUMPLIR Y HACER QUE SE CUMPLAN EN OPORTUNIDAD Y DEBIDAMENTE TODAS LAS EXIGENCIAS DE LAS LEYES EN RELACIÓN CON EL FUNCIONAMIENTO Y LAS ACTIVIDADES DE LA INSTITUCIÓN. L) LAS DEMÁS QUE LE CORRESPONDAN CONFORME A LA LEY Y A ESTOS ESTATUTOS. EL GERENTE DE LA SOCIEDAD DEBERÁ CONTAR CON AUTORIZACIÓN PREVIA DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, CUANDO PRETENDA SUSCRIBIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD (I) ACTOS O CONTRATOS PARA ADQUIRIR, ENAJENAR, RECIBIR O DAR EN ARRENDAMIENTO O A CUALQUIER OTRO TÍTULO, TODA CLASE DE BIENES INMUEBLES DE LA SOCIEDAD O BIENES MUEBLES DIFERENTES A LOS PRODUCTOS COMERCIALIZADOS ORDINARIAMENTE POR LA SOCIEDAD, ASÍ COMO (II) ACTOS O CONTRATOS, INDEPENDIENTE DE SU OBJETO, QUE SUPERE EN CUANTÍA EL EQUIVALENTE A 300 SMLMV (TRESCIENTOS SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES).

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 654 DE LA NOTARIA 01 DE BOGOTA D.C., DEL 20 DE FEBRERO DE 2009, INSCRITA EL 02 DE MARZO DE 2009 BAJO EL NO. 15209 DEL LIBRO V, COMPARECIO ORLANDO MUÑOZ MARTINEZ IDENTIFICADO CON CEDULA DE CIUDADANIA NO. 8.317.044 EN SU CALIDAD DE DELEGADO GENERAL SUPLENTE DEL SOCIO GESTOR LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA., POR MEDIO DE LA PRESENTE ESCRITURA PUBLICA, CONFIERE PODER GENERAL AL SEÑOR ANDRES FERNANDO MOLLAJOLI CENTURION, IDENTIFICADO CON CÉDULA DE EXTRANJERÍA NO. 351.283 QUE EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD QUE REPRESENTO, ACTUÉ CON LAS MÁS AMPLIAS FACULTADES EN LA REPÚBLICA DE COLOMBIA, EN LOS SIGUIENTES ASUNTOS 1. PARTICIPAR EN CALIDAD DE SOCIO, ACCIONISTA O EMPRESARIO EN PERSONAS JURÍDICAS COLOMBIANAS, CONSTITUIDAS O POR CONSTITUIRSE, EN EL PORCENTAJE QUE LA APODERADA AQUÍ NOMBRADA ESTIME CONVENIENTE A NUESTROS INTERESES, CON FACULTAD PARA ENTREGAR LAS SUMAS CORRESPONDIENTES AL PAGO DEL MISMO; 2. DILIGENCIAR Y SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS NECESARIOS PARA EL REGISTRO DE INVERSIONES EXTRANJERAS ANTE LAS AUTORIDADES COLOMBIANAS; 3. REPRESENTAR A LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA. & CIA S.C.A., EN LAS

~~REUNIONES ASAMBLEA GENERAL O JUNTAS EN LAS CUALES TENGA INTERÉS;~~ 4. EFECTUAR CUALQUIER CLASE DE OPERACIONES DE CRÉDITO ACTIVO O PASIVO, TALES COMO CONSTITUIR DEPÓSITOS, EFECTUAR PRÉSTAMOS DANDO O RECIBIENDO LAS GARANTÍAS DEL CASO, CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS, OTORGAR O RECIBIR DOCUMENTOS NEGOCIABLES, GIRAR, ACEPTAR, ENDOSAR, ASEGURAR, Y NEGOCIAR EN GENERAL TÍTULOS VALORES Y RECIBIRLOS EN PAGO; 5. CELEBRAR ASÍ MISMO OPERACIONES RELACIONADAS CON LA PROTECCIÓN DE SUS BIENES, NEGOCIOS Y PERSONAS A SU SERVICIO; 6. CELEBRAR CONTRATOS DE CUENTAS EN PARTICIPACIÓN, SEA COMO PARTÍCIPE ACTIVA O COMO PARTÍCIPE INACTIVA; 7. TRANSIGIR, DESISTIR Y APELAR DECISIONES DE ÁRBITROS O DE AMIGABLES COMPONEDORES EN LAS CUESTIONES EN QUE TENGA INTERÉS FRENTE A TERCEROS, A LOS ASOCIADOS MISMOS O A SUS ADMINISTRADORES; 8. ADQUIRIR MARCAS, PATENTES, PROCEDIMIENTOS DE FABRICACIÓN, EXPLOTADAS EN CUALQUIER FORMA, YA SEA UTILIZÁNDOLOS DIRECTAMENTE O PERMITIENDO SU EXPLOTACIÓN POR OTRAS PERSONAS NATURALES O JURÍDICAS CONTRA EL PAGO DE REGALÍAS O PARTICIPACIONES. 9. CELEBRAR Y EJECUTAR EN GENERAL TODOS LOS ACTOS PREPARATORIOS, COMPLEMENTARIOS O ACCESORIOS DE TODOS LOS ANTERIORES, LOS QUE SE RELACIONEN CON LA EXISTENCIA Y FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, Y LOS QUE SEA CONDUCENTES AL BUEN LOGRO DE LOS FINES SOCIALES; 10. RECIBIR NOTIFICACIONES DE CUALESQUIERA TIPO DE ACTOS EMANADOS DE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS O JUDICIALES. 11. NOTIFICARSE VÁLIDAMENTE DE AQUELLOS ACTOS DEL ORDEN ADMINISTRATIVO O JUDICIAL QUE SE FORMULEN CONTRA LA SOCIEDAD, ASÍ COMO ABSOLVER INTERROGATORIOS CON CAPACIDAD PARA CONFESAR; 12. ADMINISTRAR LOS BIENES MUEBLES O INMUEBLES DE PROPIEDAD DE LA SOCIEDAD LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA & CIA S.C.A. 12. ADMINISTRAR LOS BIENES MUEBLES O INMUEBLES DE PROPIEDAD DE LA SOCIEDAD LABORATORIOS SÍNTESIS LTDA. & CIA S.C.A., RECAUDAR O RECIBIR POR SUS FRUTOS Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS RELACIONADOS CON LA ADMINISTRACIÓN. 13. ENAJENAR, ADQUIRIR, PERMUTAR, GRAVAR, ARRENDAR BIENES MUEBLES, PRESENTES O FUTUROS DE LA SOCIEDAD LABORATORIOS SYNTIIESIS LTDA & CIA S.C.A, SIN LÍMITE DE CUANTIA. 14. ENAJENAR, PERMUTAR, ADQUIRIR, GRAVAR, ARRENDAR BIENES MUEBLES E INMUEBLES PRESENTES O FUTUROS DE LA SOCIEDAD LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA & CIA S.C.A., CUANDO LA CUANTÍA DE CADA OPERACIÓN INDIVIDUALMENTE CONSIDERADA NO EXCEDA DE SEISCIENTAS VECES EL SALARIO MÍNIMO LEGAL MENSUAL MAS ALTO EN LA FECHA DE CELEBRACIÓN Y TENGA RELACIÓN DIRECTA CON EL DESARROLLO SOCIAL, ASÍ COMO LAS QUE EXCEDAN DE ESTA SUMA CON LA EXPRESA AUTORIZACIÓN DE LA SOCIEDAD GESTORA. 15. TOMAR DINERO EN MUTUO, CON FACULTAD PARA ESTIPULAR TODO TIPO DE INTERESES, PLAZOS Y DEMÁS CONDICIONES Y CELEBRAR CONTRATOS DE CUENTA CORRIENTE; 16. GIRAR, ORDENAR GIRAR, ENDOSAR, PROTESTAR, OTORGAR, ACEPTAR ORDENAR AVALÚOS Y HACER TODA CLASE DE NEGOCIOS RELACIONADOS CON TÍTULOS VALORES CUANDO LA CUANTÍA DE CADA OPERACIÓN INDIVIDUALMENTE CONSIDERADA NO EXCEDA DE SEISCIENTAS VECES EL SALARIO MÍNIMO LEGAL MENSUAL MÁS ALTO EN LA FECHA DE SU CELEBRACIÓN, SÍ COMO LAS QUE EXCEDAN DE ESTA SUMA CON LA EXPRESA AUTORIZACIÓN DEL REPRESENTANTE LEGAL DE LA SOCIEDAD GESTORA. 17. PRESENTAR DECLARACIÓN DE RENTA, PATRIMONIO, IMPUESTOS A LAS VENTAS EN ADMINISTRACIÓN DE IMPUESTOS NACIONES Y MUNICIPALES E INTERPONER LOS RECURSOS Y DECLARACIONES PERTINENTES CONTRA ACTOS DE DICHA ADMINISTRACIÓN CON FACULTAD PARA DEFENDER LOS INTERESES DE LA SOCIEDAD EN ÉSTA MATERIA. 18. DESIGNAR APODERADO ESPECIAL PARA CADA PROCESO JUDICIAL O ADMINISTRATIVO. 19. PRÉSENTAR RECURSOS POR VÍA ADMINISTRATIVA O JUDICIAL, RENUNCIAR A TÉRMINOS, DESISTIR, CONCILIAR, TRANSIGIR Y MODIFICAR 20. ELEVAR PETICIONES Y SOLICITAR INFORMACIÓN A LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS Y JURISDICCIONALES 21. PRESENTAR DEMANDAS



01

* 1 0 4 3 0 8 3 0 8 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE PALOQUEMAO

11 DE JULIO DE 2011

HORA 09:05:06

R032000738

PAGINA: 4 de 5

* * * * *

ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS Y JUDICIALES 22. SUSTITUIR EL PRESENTE PODER Y REVOCAR TAL SUSTITUCIÓN DENTRO DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 3511 DE LA NOTARIA 18 DE BOGOTA D.C., DEL 8 DE SEPTIEMBRE DE 2010, INSCRITA EL 1 DE OCTUBRE DE 2010 BAJO EL NO. 00018604 DEL LIBRO V, COMPARECIO JOSE ANTONIO JAIME ESCOBAR IDENTIFICADO CON CEDULA DE CIUDADANÍA NO. 19.262.407 DE BOGOTA, EN SU CALIDAD DE GERENTE DE LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA., POR MEDIO DE LA PRESENTE ESCRITURA PUBLICA, CONFIERE PODER GENERAL AL A OLGA VICTORIA PRIETO ZAMORA, IDENTIFICADA CON CEDULA DE CIUDADANÍA NO. 52.780.308 DE BOGOTA PARA QUE EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S., PROMUEVA Y DEFienda LOS INTERESES DE LA SOCIEDAD JUDICIAL Y EXTRAJUDICIALMENTE, EN TODA ESPECIE DE GESTIONES Y ACTUACIONES ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS O JURISDICCIONALES Y EN ESPECIAL PARA: A. DILIGENCIAR Y SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS NECESARIOS PARA EL REGISTRO DE INVERSIONES EXTRANJERAS ANTE LAS AUTORIDADES COLOMBIANAS. B. TRANSIGIR, DESISTIR Y APELAR A DECISIONES DE ÁRBITROS O DE AMIGABLES COMPONEDORES EN LAS CUESTIONES EN QUE TENGA INTERÉS FRENTE A TERCEROS, A LOS ASOCIADOS MISMOS O A SUS ADMINISTRADORES. C. ADELANTAR CUALQUIER TIPO DE TRÁMITE ANTE EL INSTITUTO DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS INVIMA O A LA ENTIDAD QUE HAGA SUS VECES. D. RECIBIR NOTIFICACIÓN DE TODAS LAS PROVIDENCIAS QUE SE EXPIDAN DENTRO DE LOS DIFERENTES TRÁMITES E INTERPONER LOS RECURSOS PROPIOS DE LA VÍA GUBERNATIVA. E. REPRESENTAR Y VIGILAR ANTE LOS FUNCIONARIOS, OFICINAS Y DEPENDENCIAS DEL INSTITUTO DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS INVIMA O A LA ENTIDAD QUE HAGA SUS VECES, TODAS LAS SOLICITUDES QUE CONTENGAN TRÁMITES A NOMBRE DE LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S. F. SOLICITAR, OBTENER, REVISAR Y MODIFICAR REGISTROS SANITARIOS. G. OBTENER ANTE LAS OFICINAS Y AUTORIDADES NACIONALES QUE CORRESPONDAN Y EN ESPECIAL DE LA DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DE LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, REGISTROS DE MARCAS, RENOVACIÓN DE REGISTROS MARCARIOS, ANOTACIÓN DE TRASPASOS Y CAMBIO DE NOMBRE, PRESENTACIÓN Y TRÁMITE DE OPOSICIONES, PRESENTACIÓN Y TRÁMITE DE RECURSOS POR LA VÍA GUBERNATIVA Y DEMÁS DILIGENCIAS RELACIONADAS, A CUYO EFECTO LA FACULTA PARA DAR ANTE DICHAS AUTORIDADES, PARA ELEVAR SOLICITUDES, FORMULAR DESCRIPCIONES, APELACIONES Y RECLAMOS, SOLICITAR TESTIMONIO, RECIBIR, DESISTIR, SUSTITUIR, CANCELAR, TRANSIGIR, RENUNCIAR, ACEPTAR NOTIFICACIONES Y NOMBRAR APODERADOS JUDICIALES Y EXTRAJUDICIALES. H. ADQUIRIR MARCAS, PATENTES, PROCEDIMIENTOS DE FABRICACIÓN, EXPLOTADAS EN CUALQUIER FORMA, YA SEA UTILIZÁNDOLOS DIRECTAMENTE O PERMITIENDO SU EXPLOTACIÓN POR OTRAS PERSONAS NATURALES O JURÍDICAS CONTRA EL PAGO DE REGALÍAS O PARTICIPACIONES. I. CELEBRAR Y EJECUTAR EN GENERAL TODOS LOS ACTOS Y CONTRATOS PREPARATORIOS, COMPLEMENTARIOS O ACCESORIOS DE TODOS LOS ANTERIORES, LOS QUE SE

~~RELACIONEN CON LA EXISTENCIA Y FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, Y LOS QUE SEAN CONDUCTORES AL BUEN LOGRO DE LOS FINES SOCIALES. J. RECIBIR NOTIFICACIONES DE CUALESQUIERA TIPO DE ACTOS EMANADOS DE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS O JUDICIALES. K. PRESENTAR RECURSOS POR LA VÍA ADMINISTRATIVA O JUDICIAL, RENUNCIAR A TÉRMINOS, DESISTIR, CONCILIAR, TRANSIGIR Y MODIFICAR. I. ELEVAR PETICIONES Y SOLICITAR INFORMACIÓN A LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS Y JURISDICCIONALES. M. PRESENTAR DEMANDAS ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS Y JUDICIALES. N. SUSTITUIR EL PRESENTE PODER Y REVOCAR TAL SUSTITUCIÓN DENTRO DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA.~~

CERTIFICA:

**** REVISOR FISCAL ****

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DE REVISOR FISCAL DEL 28 DE JUNIO DE 2010, INSCRITA EL 8 DE JULIO DE 2010 BAJO EL NUMERO 01397034 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL PRINCIPAL:	
AGUILLON ROJAS SANDRA MILENA	C.C. 000000047436442
REVISOR FISCAL SUPLENTE	

PRADA SANCHEZ NUBIA MARCELA	C.C. 000001032358923
-----------------------------	----------------------

QUE POR ACTA NO. 119 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 22 DE JUNIO DE 2010, INSCRITA EL 8 DE JULIO DE 2010 BAJO EL NUMERO 01397026 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL PERSONA JURIDICA	
DELOITTE & TOUCHE LTDA	N.I.T. 000008600058134

CERTIFICA:

PERMISO DE FUNCIONAMIENTO: QUE POR RESOLUCION NO.05952 DEL 11 DE JUNIO DE 1.985, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 8 DE JULIO DE 1.985 BAJO EL NO. 172.879 DEL LIBRO IX, LA SUPERINTENDENCIA - DE SOCIEDADES CONCEDIO PERMISO DEFINITIVO DE FUNCIONAMIENTO A LA SOCIEDAD.

CERTIFICA:

QUE POR RESOLUCION NO.09006 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1.986 SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES INSCRITA EL 16 DE ENERO DE 1.987 BAJO EL NO.204.133 DEL LIBRO IX, SE AUTORIZO A LA SOCIEDAD PARA COLOCAR SETENTA Y CUATRO MIL (\$74.000) ACCIONES DE LAS QUE TIENE EN RESERVA, A SU VALOR NOMINAL DE CIENTO PESOS (\$100.00) M/CTE., CADA UNA.

CERTIFICA:

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DE REPRESENTANTE LEGAL DEL 28 DE JUNIO DE 2011, INSCRITO EL 1 DE JULIO DE 2011 BAJO EL NUMERO 01492789 DEL LIBRO IX, SE COMUNICO QUE SE HA CONFIGURADO UNA SITUACION DE CONTROL POR PARTE DE LA SOCIEDAD MATRIZ: LABORATORIOS SYNTHESIS S A S, RESPECTO DE LAS SIGUIENTES SOCIEDADES SUBORDINADAS:

- SOCIEDAD PARA LA ENSEÑANZA DE LA HOMEOPATIA CLINICA S A S QUIEN SE IDENTIFICARA CON LA SIGLA S E C H

DOMICILIO: BOGOTA D.C.

FECHA DE CONFIGURACION DE LA SITUACION DE CONTROL : 2011-05-31

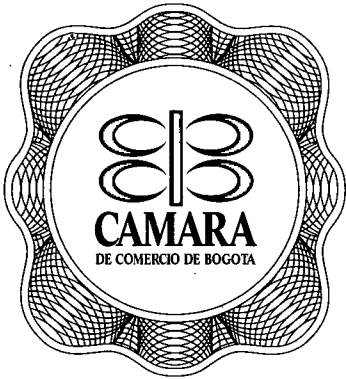
CERTIFICA:

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DE REPRESENTANTE LEGAL DEL 9 DE MARZO DE 2011, INSCRITO EL 18 DE MARZO DE 2011 BAJO EL NUMERO 01462396 DEL LIBRO IX, COMUNICO LA SOCIEDAD MATRIZ:

- EUROPEAN CHEMICALS & CO

DOMICILIO: (FUERA DEL PAIS)

QUE SE HA CONFIGURADO UNA SITUACION DE CONTROL CON LA SOCIEDAD DE LA



01



* 1 0 4 3 0 8 3 0 9 *

16

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE PALOQUEMAO

11 DE JULIO DE 2011

HORA 09:05:06

R032000738

PAGINA: 5 de 5

* * * * *

REFERENCIA.

CERTIFICA:

*** ACLARACIÓN SITUACIÓN DE CONTROL Y DE GRUPO EMPRESARIAL ***
SE ACLARA LA SITUACIÓN DE CONTROL Y GRUPO EMPRESARIAL INSCRITA CON EL
NO. 01462396 DEL 9 DE MARZO DE 2011 DEL LIBRO IX EN EL SENTIDO DE
INDICAR QUE SE CONFIGURÓ DESDE EL 19 DE NOVIEMBRE DE 2010.

CERTIFICA:

QUE LA SOCIEDAD TIENE MATRICULADOS LOS SIGUIENTES ESTABLECIMIENTOS:

NOMBRE : CARDIOPHARM

MATRICULA NO : 00537358 DE 3 DE MARZO DE 1993

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : GENERICS

MATRICULA NO : 00664623 DE 18 DE SEPTIEMBRE DE 1995

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : MASCOTT

MATRICULA NO : 00664622 DE 18 DE SEPTIEMBRE DE 1995

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : ONCOPHARM

MATRICULA NO : 00625764 DE 13 DE DICIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : GASTROPHARM

MATRICULA NO : 00621442 DE 2 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : GYNECOPHARM

MATRICULA NO : 00621245 DE 1 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : ENTEROPHARM

MATRICULA NO : 00621244 DE 1 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : EQUIPHARMA

MATRICULA NO : 00556630 DE 21 DE JULIO DE 1993

~~RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011~~

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

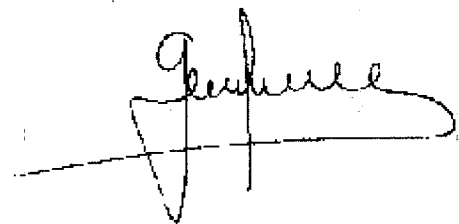
* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE * * *
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *

SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,
VALOR : \$ 3,700

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES



ANEXO

[54] PROCESS FOR THE PREPARATION OF NUCLEOSIDES

[75] Inventor: Helmut Vorbruggen, Berlin, Germany

[73] Assignee: Schering Aktiengesellschaft, Berlin and Bergkamen, Germany

[21] Appl. No.: 660,675

[22] Filed: Feb. 23, 1976

[30] Foreign Application Priority Data
Feb. 24, 1975 Germany 2508312

[51] Int. Cl.² C07H 19/06; C07H 19/16

[52] U.S. Cl. 536/23; 536/24; 536/26; 424/180

[58] Field of Search 536/23, 24, 26

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,352,849	11/1967	Shen et al.	536/23
3,354,160	11/1967	Duschinsky et al.	536/23
3,748,320	7/1973	Vorbruggen et al.	536/23
3,891,623	6/1975	Vorbruggen et al.	536/23

Primary Examiner—Johnnie R. Brown
Attorney, Agent, or Firm—Millen & White

[57] ABSTRACT

The use of trialkylsilyl ester catalysts in place of Lewis acid or Friedel-Crafts catalysts in nucleoside synthesis gives increased yields and a simplified working-up process for recovering the nucleoside product.

11 Claims, No Drawings

PROCESS FOR THE PREPARATION OF NUCLEOSIDES

BACKGROUND OF THE INVENTION

Various processes for the preparation of nucleosides are known per se. For example, Y. Furukawa et al in Chem. Pharm. Bull. 16:1067 (1968) described the reaction of purines with 1-O-acyl or 1-O-alkyl derivatives of a sugar in the presence of Friedel-Crafts catalysts to obtain the corresponding N-glycosides. German Pat. No. 1,919,307 discloses a process for the production of nucleosides in which silylated N-heterocyclic bases are reacted with masked 1-halo-, 1-O-alkyl-, and especially 1-acyl-sugars in the presence of Friedel-Crafts catalysts. Technical scale application of such conventional processes can be complicated because the separation of the salts of the Lewis acids and/or Friedel-Crafts catalysts formed during the reaction frequently causes difficulties in working-up the reaction mixtures and additional chemical operations thus become necessary. These disadvantages also manifest themselves in a reduced yield of the finally desired product.

OBJECTS OF THE INVENTION

Accordingly, it is a general object of this invention to provide an improved process for nucleoside synthesis.

Another object of this invention is to provide such a process wherein the formation of unwanted emulsions or colloids is avoided while working-up the reaction mixture.

A further object of this invention is to provide such a process wherein the product is principally a β -glycoside obtained in a high yield.

Upon study of the specification and appended claims, further objects and advantages of this invention will become apparent to those skilled in the art.

SUMMARY OF THE INVENTION

Briefly, these objects and advantages are attained in one aspect of the present invention by providing, in a process for preparing a nucleoside by catalytically reacting a silylated nucleoside organic base with a 1-O-acyl, 1-O-alkyl or 1-halo derivative of a masked nucleoside sugar to form a nucleoside of said base and said sugar, the improvement which comprises:

employing a catalyst consisting essentially of a trialkylsilyl ester of an esterifiable mineral acid or of a strong organic acid, said acid having a $-H_o$ value of at least 12.00 [R. J. Gillespie et al., J. Amer. Chem. Soc. 95, 5173(1973)], whereby a reaction product is formed containing principally the β -derivative of said sugar.

DETAILED DISCUSSION

It has now been found that the prior art Friedel-Crafts catalysts, e.g. $SnCl_4$, can be replaced by trialkylsilyl esters, preferably the trimethylsilyl esters, of mineral acids, e.g. perchloric acid or fluorsulfonic acid, or of strong organic acids, e.g. trifluoromethanesulfonic acid, etc., as the catalysts.

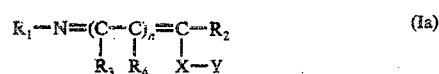
The trialkylsilyl portion of the ester is one in which the alkyl groups are all lower alkyl of 1-6 carbon atoms, preferably methyl or ethyl and especially methyl. The alkyl groups may each be the same or different, although it is preferred that at least one, preferably two and especially all three, alkyl groups are methyl or ethyl. Especially suitable are the easily available mono-

or polytrimethylsilyl esters, e.g. $(CH_3)_3Si-OCIO_3$, $(CH_3)_3Si-OSO_2F$ and $(CH_3)_3Si-OCOCF_3$.

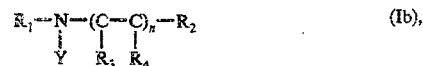
The esterified mineral acid or organic acid is a strong acid, i.e. one having a $-H_o$ value of at least 12.00, and is capable of trialkylsilyl ester formation. Suitable such acids are well known in the art and include but are not limited to the halogenated per-acids, e.g. perfluoric and perchloric acids; sulfur-containing acids, e.g. fluoro- and chloro-sulfonic acids, sulfuric and sulfonic acids; and strong organic acids, e.g. trifluoromethane sulfonic acid. By replacing, e.g. $SnCl_4$ as catalyst by the trimethylsilyl esters of acids in nucleoside synthesis, different donor acceptor or π -complexes are formed between the silylated heterocycles as bases or donors and the trimethylsilylesters of strong acids compared to catalysts like $SnCl_4$, since $SnCl_4$ or $TiCl_4$ have the coordination number of 6 whereas the trimethylsilylesters of strong acids form probably only simple acid-base donor-acceptor complexes. Since these complexes determine whether silylated uracils form the natural N_1 -nucleoside or the biologically inactive N_3 -nucleosides, the new catalysts give a much higher proportion of the desired N_1 -nucleosides (e.g. examples 7-12) than $SnCl_4$ or $TiCl_4$. Furthermore the adverse formation of emulsions and colloids during the working-up process is avoided and the yields are increased.

This invention accordingly relates to a process for the preparation of preferably heterocyclic nucleosides by reacting the corresponding silylated, preferably heterocyclic organic nucleoside bases with a 1-O-acyl, 1-O-alkyl or 1-halogen derivative of a masked sugar in the presence of a catalyst, characterized in that trialkylsilyl esters, especially trimethylsilyl esters, of mineral acids or strong organic acids are utilized as the catalyst.

In principle, all silylated organic bases useful in nucleoside synthesis are suitable for use with the catalysts of the present invention. Such bases are well known in the art and include but are not limited to organic bases of the Formulae



or

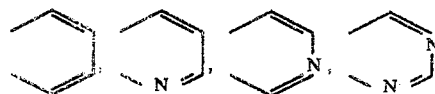


wherein

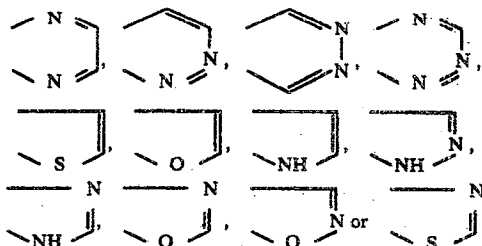
X is oxygen or sulfur;

n is the number 0 or 1; and

R_1 and R_2 are each a saturated or unsaturated optionally substituted aliphatic, cycloaliphatic or aromatic residue of a nucleoside base, or R_1 and R_2 together represent a bivalent aliphatic residue which can contain one or two nitrogen atoms, and R_3 and R_4 are each hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy-carbonyl or lower alkylaminocarbonyl, or R_3 and R_4 together represent the bivalent residues



-continued



which can be substituted in the usual manner, and Y is trialkylsilyl of 1-6 carbon atoms in each alkyl group, especially trimethylsilyl.

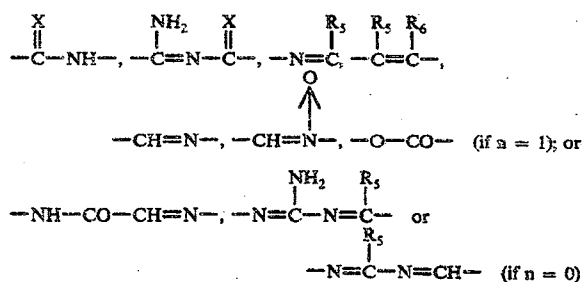
Preferred values for R_1 and R_2 as aliphatic are the lower alkyl groups, preferably of 1-4 carbon atoms, i.e. methyl, ethyl, propyl or butyl. Preferred values for R_1 and R_2 as aromatic are aryl and aralkyl, e.g. phenyl, benzyl, tolyl, xylyl, etc.

The bivalent residues R_1 and R_2 or R_3 and R_4 can contain the following substituents, for example: lower alkyl, trifluoromethyl, alkanoyl, hydroxy, alkoxy, alkanoyloxy, carboxyl, carboxamide, alkoxy carbonyl, dialkylaminocarbonyl, amino, nitro, nitriloxy or halogen.

Preferred starting compounds are those silylated organic bases wherein R_1 and R_2 are linked to a ring, especially in such a way that the heterocyclic bases contain five or six atoms in the ring, and among those one to three nitrogen atoms.

The silylated organic bases according to Formulae Ia and Ib are preferably derived from the following heterocyclic bases: uracil, cytosine, 6-azauracil, 2-thio-6-azauracil, thymine, N-acetyl adenine, guanine, lumazine [2,4(1H,3H) pteridinedione], imidazole, pyrazine, thiazole or triazole, each of which can optionally be substituted by one or more of the aforementioned residues R_1 and R_2 as well as R_3 and R_4 .

In case R_1 and R_2 are linked together in a ring, the bivalent residue R_1 and R_2 represents, in particular:



wherein

X has the above-indicated values and

R_5 and R_6 each represent hydrogen, alkyl, alkoxy carbonyl, or alkylaminocarbonyl.

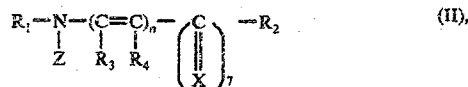
The sugar derivatives utilized in accordance with this process are derived preferably from ribose, deoxyribose, arabinose and glucose.

All free hydroxy groups of the sugars are suitably blocked or masked in a conventional manner. Suitable sugar blocking groups are those customary in sugar chemistry, e.g. alkanoyl, benzoyl, p-chlorobenzoyl, p-nitrobenzoyl, p-tolyl, benzyl, etc. The nature of the masking group is not critical, since this portion of the molecule is inert with respect to the present reaction.

When the nucleosides to be prepared in accordance with this process contain O-acyl-blocked sugar residues, it is possible to use, inter alia, in addition to the already mentioned blocking groups, the blocking groups of the following acids: propionic acid, butyric acid, valeric acid, caproic acid, enanthic acid, undecylic acid, oleic acid, pivalic acid, cyclopentylpropionic acid, phenylacetic acid and adamantanecarboxylic acid.

In the nucleosides obtained according to this process, the free or blocked sugar residue is preferably linked to the nitrogen atom in the manner of a β -glycoside.

The process of the present invention is generally applicable for the production of nucleosides. Preferred products of the process are nucleosides of the general Formula II



wherein

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X and n have the above-indicated values;

Z is a free or blocked sugar residue; and m is the number 0 or 1.

The nucleosides producible in accordance with this process and, in particular, the products of Formula II, are biologically active, as is well known in the art. Depending upon the specific solubility, they can be administered, depending on the choice of the substituent, either systematically as an aqueous or alcoholic solution or locally as an ointment or a jelly.

The various nucleosides exhibit valuable pharmaceutical properties, depending on the individual compound, e.g. enzyme-inhibiting, antibacterial, antiviral, cytostatic, antipsoriatic and anti-inflammatory activities.

The reaction of the silylated organic bases, e.g. the bases of Formula Ia or Ib, with a 1-O-acyl, 1-O-alkyl or 1-halogen derivative of a blocked sugar in the presence of the catalyst according to this invention takes place in a suitable inert, preferably aprotic, solvent, e.g. methylene chloride, chloroform, carbon tetrachloride, benzene, toluene, acetonitrile, ethylene chloride, ethylene dichloride, dioxane, tetrahydrofuran, dimethylformamide, carbon disulfide, chlorobenzene, sulfolane, molten dimethylsulfone, etc.

The reaction can be conducted at room temperature or higher and/or lower temperatures, generally at 0°-100° C., preferably at 0°-20° C. The reactants are generally used in the reaction in an approximately equimolar amount, but the silylated heterocyclic is frequently utilized in a minor excess to obtain a maximally quantitative conversion of the sugar component. 0.1 equivalent of the catalyst is generally a sufficient catalytic amount but employing equivalent amounts of catalyst permit the reaction to be conducted at the lower temperature of 0°-20°, affording often higher yields of the desired N_1 -nucleoside.

The catalysts utilized herein have a great advantage over the earlier used Lewis acids or Friedel-Crafts catalysts in that they can be removed immediately and quantitatively simply by shaking with bicarbonate solution, without the formation of emulsions or colloids, because they are at once hydrolyzed to the salt and hexamethyldisiloxane (b.p. 98° C.) which is removed during the evaporation of the solvents.

The catalysts can be prepared in accordance with methods known from the literature, for example from AgClO_4 with $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl} + (\text{CH}_3)_3\text{Si}-\text{OCIO}_3 + \text{AgCl}$ as described by U. Wannagat and W. Liehr, "Angew. Chemie" [Applied Chemistry] 69:783 (1957) or, e.g. as in the case of the trimethylsilyl ester of trifluoromethanesulfonic acid, readily from $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ and $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ as described by H. C. Marsmann and H. G. Horn in "Z. Naturforschung" [Journal of Biology] B27:4448 (1972) either with the use of a neutral solvent, such as benzene, or 1,2-dichloroethane or without any solvent. Filtration with the exclusion of moisture of salts which may have been formed leads to stable solutions of the silyl ester catalysts.

From acylated 1-O-alkyl and 1-O-acyl sugars, a sugar cation is produced during the reaction as a mineral acid salt, as well as the silylated O-alkyl and O-acyl derivative, respectively. The sugar salt reacts with silylated pyrimidine under nucleoside formation and renewed production of silyl ester of the mineral acid, so that catalytic amounts of the silyl ester of the mineral acid are often sufficient; if not, equivalent amounts of catalyst are used to conduct the reaction at lower temperature.

The yields of the novel reactions are higher than in the processes known heretofore; moreover, primarily β -derivatives of the sugars are obtained, while the undesired α -anomers are formed with the exception 2-desoxyribose only in subordinate amounts (less than 1% of the total product) or none at all.

Furthermore, the new catalysts give rise to much larger amounts of the desired natural N_1 -nucleosides and only limited amounts of the undesired N_3 -nucleosides e.g. in reaction with silylated uracils compared to SnCl_4 as catalyst.

To produce the known target compounds with free hydroxy groups, the blocking groups can then be removed in the usual way, e.g. by means of alcoholic solutions of ammonia or alcoholates, aqueous or alcoholic alkali, as well as, in case of the benzyl ethers, by reduction or hydrogenation.

The following examples serve for further explaining the process of this invention.

Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art can, using the preceding description, utilize the present invention to its fullest extent. The following preferred specific embodiments are, therefore, to be construed as merely illustrative and not limitative of the disclosure in any way whatsoever. In the following Examples, the temperatures are set forth uncorrected in degrees Celsius; unless otherwise indicated, all parts and percentages are by weight.

EXAMPLE 1

5.15 millimoles of 2,4-bis(trimethylsilyloxy)pyrimidine and 5 millimoles of 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranose were combined, in 20 ml. of 1,2-dichloroethane, with 2.5 millimoles of $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-\text{O}-\text{ClO}_3$ in 20 ml. of benzene and allowed to stand for 1 week at 24° C. After the addition of 50 ml. of CHCl_3 , the reaction mixture was shaken with 50 ml. of ice-cold saturated NaHCO_3 solution, a separating step was conducted, and the aqueous phase was furthermore shaken with a small amount of CHCl_3 . After drying (Na_2SO_4) and evaporation, 2.8 g. of a crude product was thus obtained yielding, during recrystallization from 40 ml. of C_6H_6 , 2.1 g. (75.5%) of pure uridine-2',3',5'-tri-O-benzoate; m.p. 138°-140° C.

EXAMPLE 2

The procedure of Example 1 was followed, except that only 0.5 mmole of $(\text{CH}_3)_3\text{SiOCIO}_3$ (in 5 ml. of C_6H_6) was added thereto, and the mixture was refluxed for 4 hours under argon at a bath temperature of 100° C. The reaction mixture was worked up and crystallized, thus obtaining 2.238 g. (80.4%) of uridine-2',3',5'-tri-O-benzoate.

EXAMPLE 3

10 mmoles of 3-trimethylsilylthio-5-trimethylsilyloxy-1,2,4-triazine and 10 mmoles of β -glucose pentaacetate in 25 ml. of 1,2-dichloroethane were combined with 1 mmole of trimethylsilyl perchlorate in 7 ml. of C_6H_6 . The mixture was refluxed for 3 hours at a bath temperature of 100° C. After the reaction mixture had been worked up as set forth in Example 1, 3.5 g. of a crude product was obtained, yielding, from ethanol, 3 g. (65%) of 2-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-3-thio-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-5-one, m.p. 226° C.

EXAMPLE 4

5 mmoles of 2-trimethylsilyloxy pyridine and 5 mmoles of 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranose were combined, in 25 ml. of 1,2-dichloroethane, with 0.5 mmole of trimethylsilyl trifluoromethane sulfonate in 1 ml. of C_6H_6 and refluxed for 1.5 hours at a bath temperature of 100° C. and then worked up as usual. Crystallization of the thus-produced residue (2.8 g.) from 75 ml. of CCl_4 yielded 2.28 g. (85%) of 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-1,2-dihydropyridin-2-one, m.p. 140° C.

EXAMPLE 5

10 mmoles of 2-O-trimethylsilyloxy-4-trimethylsilylamino pyrimidine and 10 mmoles of 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranose were combined, in 35 ml. of 1,2-dichloroethane, with 12 mmoles of $(\text{CH}_3)_3\text{SiO}-\text{SO}_2\text{CF}_3$ in 24 ml. of C_6H_6 and heated for one hour at 100° C. Working up the reaction mixture as described in Example 1 resulted in 3.869 g. (85%) of amorphous cytidine-2',3',5'-tri-O-benzoate.

EXAMPLE 6

10 mmoles of 6-benzoyltrimethylsilylamino-9-trimethylsilyl purine and 10 mmoles of 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranose were combined, in 35 ml. of 1,2-dichloroethane, with 1 mmole of $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-\text{O}-\text{ClO}_3$ in 7 ml. of C_6H_6 . After 12 hours at a bath temperature of 100° C. and after working up the reaction mixture as disclosed in Example 1, amorphous adenosine tetrabenzoate was obtained which was saponified with 250 ml. of methanolic ammonia for 16 hours at 22° C. Evaporation and extraction with CH_2Cl_2 yielded, from methanol- H_2O , 2.3 g. (86.4%) of pure adenosine, m.p. 230°-232° C.

EXAMPLE 7

40 mmoles of 2,4-bis(trimethylsilyloxy)lumazine and 40 mmoles of 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranose were combined, in 75 ml. of 1,2-dichloroethane, with 4 mmoles of $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-\text{O}-\text{ClO}_3$ in 20 ml. of C_6H_6 and refluxed for 4 hours at a bath temperature of 100° C. After working up the mixture as usual, 20.2 g. (84%) of 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-lumazine was obtained. Using 12 mmoles of $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$

—O—SO₂CF₃ at 24° C., a practically quantitative yield of the lumazine riboside was obtained.

EXAMPLE 8

55 mmoles of 1-trimethylsilyl-3-carboxymethyl-1,2,4-triazole and 55 mmoles of 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose were combined, in 100 ml. of 1,2-dichloroethane, with 5 mmoles of (CH₃)₃Si—O—SO₂CF₃ in 20 ml. of C₆H₆ and refluxed for 4 hours at a bath temperature of 100° C. After working up the mixture as usual, 24 g. (85.5%) of 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-3-carboxymethyl-1,2,4-triazole was produced.

EXAMPLE 9

10 mmoles of 2,4-bis(trimethylsilyloxy)-5-morpholinopyrimidine and 10 mmoles of 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose were combined, in 35 ml. of 1,2-dichloroethane, with 11 mmoles of (CH₃)₃Si—O—SO₂CF₃ in 20 ml. of C₆H₆ and stirred under argon for 20 hours at room temperature. The mixture was worked up as described in Example 1, yielding 6.36 g. (99%) of amorphous 5-morpholinouridine-2',3',5'-tri-O-benzoate.

EXAMPLE 10

11 mmoles of 2,4-bis(trimethylsilyloxy)-5-methoxy-pyrimidine and 12 mmoles of (CH₃)₃Si—O—SO₂CF₃, dissolved in absolute 1,2-dichloroethane, were added to 5.04 g. (10 mmoles) of 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose in 75 ml. of 1,2-dichloroethane and agitated for 4 hours at room temperature. The mixture was worked up as described in Example 1, yielding from ethyl acetate/hexane 5.24 g. (98.3%) of 5-methoxyuridine-2',3',5'-tri-O-benzoate.

EXAMPLE 11

11 mmoles of 2,4-bis(trimethylsilyloxy)-5,6-dimethylpyrimidine and 12 mmoles of (CH₃)₃Si—O—SO₂CF₃, dissolved in absolute 1,2-dichloroethane, were added under argon to 5.04 g. (10 mmoles) of 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose in 75 ml. of 1,2-dichloroethane and agitated for 3.5 hours at room temperature. The mixture was worked up as described in Example 1, yielding from methylene chloride/hexane 4.8 g. (82.2%) of 5,6-dimethyluridine-2',3',5'-tri-O-benzoate.

EXAMPLE 12

Under argon, 11 mmoles of 2,4-bis(trimethylsilyloxy)-6-methylpyrimidine and 12 mmoles of (CH₃)₃Si—O—SO₂CF₃ in absolute acetonitrile were added to a solution of 5.04 g. (10 mmoles) of 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose in 100 ml. of absolute acetonitrile at +4° C.; the mixture was gradually warmed up and stirred for 3 hours at room temperature and then worked up according to Example 1. Column chromatography with chloroform-isopropanol on silicagel resulted, from ethyl acetate/hexane, in 4.35 g. (75.9%) of 6-methyluridine-2',3',5'-tri-O-benzoate.

EXAMPLE 13

Analogously to Example 12, 5.04 g. (10 mmoles) of 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose, 11 mmoles of 1-(trimethylsilyloxy)-1,2,4-triazole, and 12 mmoles of (CH₃)₃Si—O—SO₂CF₃ were reacted with one

another and then worked up as set forth in Example 1, yielding 2.94 g. (57.2%) of 1-(1,2,4-triazolyl)-β-D-ribofuranoside-2',3',5'-tri-O-benzoate, m.p. 105°–106° C.

The preceding examples can be repeated with similar success by substituting the generically and specifically described reactants and/or operating conditions of this invention for those used in the preceding examples.

From the foregoing description, one skilled in the art can easily ascertain the essential characteristics of this invention, and without departing from the spirit and scope thereof, can make various changes and modifications of the invention to adapt it to various usages and conditions.

What is claimed is:

1. In a process for preparing a nucleoside by catalytically condensing a silylated organic base convertible to a nucleoside with a 1-O-acyl, 1-O-alkyl or 1-halo derivative of a masked sugar convertible to a nucleoside to form a nucleoside of said base and said sugar, the improvement which comprises:

employing a catalyst for said condensation consisting essentially of a trialkylsilyl ester of an esterifiable mineral acid or of a strong sulfonic acid, each alkyl being of 1–6 carbon atoms and said acid having a —H_a constant of at least 12.00, whereby a nucleoside of said base is formed containing principally the β-derivative of said sugar.

2. A process according to claim 1, further comprising hydrolyzing residual catalyst in the resultant reaction mixture to form a corresponding salt and hexamethyldisiloxane and removing said hexamethyldisiloxane therefrom by evaporation.

3. A process according to claim 2, wherein hydrolysis is effected by shaking with bicarbonate solution and said evaporation is effected with evaporation of residual solvent.

4. A process according to claim 1, wherein said catalyst is a trimethylsilyl ester.

5. A process according to claim 1, wherein said catalyst is (CH₃)₃Si—O—ClO₃, (CH₃)₃Si—O—SO₂CF₃ or (CH₃)₃SiOSO₂F.

6. A process according to claim 1, wherein the silylated organic base is silylated uracil, cytosine, 6-azauracil, 2-thio-6-azauracil, thymine, N-acetyl adenine, guanine, lumazine, imidazole, pyrazine, thiazole or triazole.

7. A process according to claim 1, wherein the masked sugar is fully masked ribose, deoxyribose, arabinose or glucose.

8. A process according to claim 6, wherein the masked sugar is fully masked ribose, deoxyribose, arabinose or glucose and said catalyst is a trimethylsilyl ester.

9. A process according to claim 8, wherein said catalyst is (CH₃)₃Si—O—ClO₃, (CH₃)₃Si—O—SO₂CF₃ or (CH₃)₃SiOSO₂F.

10. A process according to claim 9, further comprising hydrolyzing residual catalyst in the resultant reaction mixture to form a corresponding salt and hexamethyldisiloxane and removing said hexamethyldisiloxane therefrom by evaporation.

11. A process according to claim 10, wherein hydrolysis is effected by shaking with bicarbonate solution and said evaporation is effected with evaporation of residual solvent.

* * * * *

ANEXO 2

[54] PROCESS FOR THE PREPARATION OF
NUCLEOSIDES[75] Inventor: Helmut Vorbruggen, Berlin, Fed.
Rep. of Germany[73] Assignee: Schering Aktiengesellschaft, Berlin
and Bergkamen, Fed. Rep. of
Germany

[21] Appl. No.: 971,583

[22] Filed: Dec. 20, 1978

[30] Foreign Application Priority Data

Dec. 20, 1977 [DE] Fed. Rep. of Germany 2757365

[51] Int. Cl.² C07H 17/00

[52] U.S. Cl. 536/23; 536/24

[58] Field of Search 536/24, 26, 23

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,352,849	11/1967	Shen et al.	536/23
3,354,160	11/1967	Duschinsky et al.	536/23
3,531,464	9/1970	Ryan et al.	536/23

3,708,469	1/1973	Vorbruggen et al.	536/23
3,748,320	7/1973	Vorbruggen et al.	536/23
3,817,980	6/1974	Vorbruggen et al.	536/23
4,082,911	4/1978	Vorbruggen	536/26

OTHER PUBLICATIONS

Wittenburg, E., Chem. Ber. 101, 1095-1114 (1968).

Wittenburg, E., Z. Chem. 4, Jg. (1964), Heft 8, 303.

Primary Examiner—Johnnie R. Brown

Assistant Examiner—Blondel Hazel

Attorney, Agent, or Firm—Millen & White

[57]

ABSTRACT

In a process for preparing a nucleoside by silylating the corresponding nucleoside base and reacting the silylated base with a 1-O-acyl, 1-O-alkyl, or 1-halogen derivative of a blocked monosaccharide or oligosaccharide in the presence of a catalyst, an improvement comprises silylating the base and reacting the sugar derivative in a single step.

11 Claims, No Drawings

PROCESS FOR THE PREPARATION OF NUCLEOSIDES

BACKGROUND OF THE INVENTION

In the conventional syntheses of nucleosides using the silyl method, as described, for example in U.S. Pat. No. 3,748,320 (German Pat. No. 1,919,307) or in U.S. Pat. No. 4,082,911 (DOS No. 2,508,312), it has been universally considered absolutely necessary to silylate the nucleoside bases, especially the pyrimidine bases, such as uracil, 2-thiouracil, cytosine, etc., as well as the purine bases such as adenine, N⁶-benzoyladenine, hypoxanthine, xanthine and guanine, prior to the actual nucleoside synthesis. Only thereafter are the thus-formed, moisture-sensitive persilylated nucleoside bases reacted in a second reaction step with blocked 1-halogen sugars, 1-O-alkyl sugars and especially 1-O-acyl sugars in the presence of Friedel-Crafts catalysts, such as SnCl₄, TiCl₄, ZnCl₂, BF₃-etherate, AlCl₃, SbCl₅, or trimethylsilyl perfluoro alkyl sulfonates and/or (CH₃)₃SiClO₄.

The reaction of silylated bases with blocked sugars to form nucleosides is also known from U.S. patent application Ser. No. 670,741, filed Mar. 26, 1976, now allowed and U.S. Pat. Nos. 3,708,469, 3,891,623, 3,983,104 and 4,090,021.

The need to separately silylate the nucleoside base has led to disadvantages such as lower yields of end product nucleoside and, of course, the attendant time and expense associated with the extra separate step.

SUMMARY OF THE INVENTION

Accordingly, it is an object of this invention to provide an improved process of preparing nucleosides from nucleoside bases which are silylated by eliminating the conventional separate silylation step.

Upon further study of the specification and appended claims, further objects and advantages of this invention will become apparent to those skilled in the art.

These objects have been attained by providing in a process for preparing a nucleoside by silylating the corresponding nucleoside base and reacting the silylated base with a 1-O-acyl, 1-O-alkyl, or 1-halogen derivative of a blocked monosaccharide or oligosaccharide in the presence of a catalyst, the improvement which comprises silylating the base and reaching the sugar derivative in a single step. Additionally, in the same step, the silylation of the perfluoroalkenesulfonic acid, perchloric acid or fluoboric acid, and/or of the salts of these acids, to obtain the Friedel-Crafts catalyst, may also be effected.

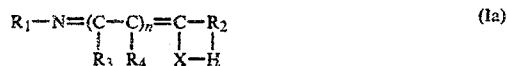
DETAILED DISCUSSION

It has now been found that both reaction steps, i.e., the persilylation of the nucleoside bases and the subsequent nucleoside synthesis with the blocked sugar derivatives in the presence of Friedel-Crafts catalysts can, using appropriate amounts of the silylating reagent, be surprisingly combined into one step. Thus, the heretofore customary separate silylation of the nucleoside base can be omitted. Additionally, the separate silylation of perfluoroalkanesulfonic acids, perchloric acid or fluoboric acid, and/or of the salts of these acids, to obtain the Friedel-Crafts catalysts, as disclosed in U.S. Pat. No. 4,082,911, can likewise be omitted.

Accordingly, this invention relates to a process for the preparation of nucleosides by reacting the corresponding nucleoside bases with a 1-O-acyl, 1-O-alkyl,

or 1-halogen derivative of a blocked, monomeric or oligomeric sugar in the presence of a catalyst, wherein the silylation of the base and the reaction with the sugar derivative are conducted simultaneously in a single step. For the silylation of the base, for each hydroxy, mercapto and amino group, a mixture of about 0.66 equivalent of hexamethyldisilazane (HMDS) and about 0.33 equivalent of trimethylhalosilane (with chlorine and bromine as the halogen), preferably trimethylchlorosilane (TCS), is preferably employed. Suitable catalysts include typical Friedel-Crafts catalysts, such as SnCl₄, TiCl₄, ZnCl₂, BF₃-etherate, AlCl₃ and SbCl₅. There can also be used trimethylsilyl perchlorate (CH₃)₃SiClO₄, (CH₃)₃SiSO₃C_nF_{2n+1} wherein n is 1-10, preferably n is 1-4, and/or (CH₃)₃SiBF₄ (unstable according to published data by Evers in J. Inorg. Chem. 13:239 [1960]). These latter are produced in situ from the free acids and/or the salts thereof, especially the alkali metal salts, sodium and potassium being preferred, or ammonium salts, using a silylating agent, preferably an excess of the silylating agent used in silylating the base, especially trimethylchlorosilane (TCS).

All nucleoside organic bases are usable in the process of this invention. These are generally known to those skilled in the art and are disclosed, e.g., in the references mentioned above in the BACKGROUND OF THE INVENTION section of this application, whose disclosures are incorporated by reference herein for all details of the process of this invention, which are not otherwise specified herein, especially the disclosures of U.S. Pat. Nos. 3,748,320 and 4,082,911. For example, suitable such bases include



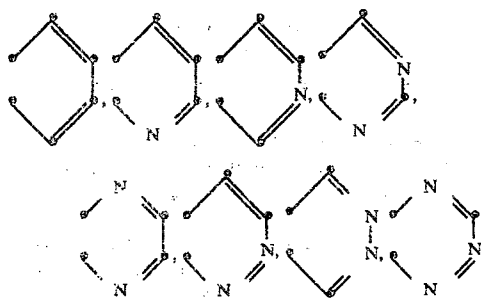
wherein

X is O or S;

n is 0 or 1;

R₁ and R₂ individually represent any desired saturated or unsaturated, optionally substituted organic residue or together represent a bivalent organic residue which can contain one or two nitrogen atoms; and

R₃ and R₄ individually represent hydrogen, alkyl, alkoxycarbonyl, alkylaminocarbonyl or together represent the residues



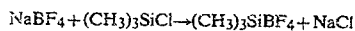
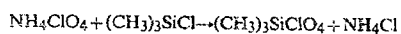
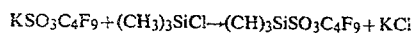
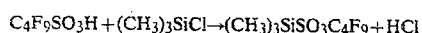
tonitrile, benzene, toluene, dioxane, tetrahydrofuran, dimethylformamide, carbon disulfide, chlorobenzene, sulfolane, or molten dimethylsulfone. Preferred solvents are acetonitrile, ethylene chloride and chloroform.

The reaction can be conducted at room temperature or at higher or lower temperatures, preferably at 0°–100° C. The reactants are generally used in the reaction in approximately equimolar amounts, but the heterocyclic base is frequently employed in a minor excess to obtain a maximally quantitative conversion of the sugar component. The catalyst is used preferably in a molar excess, e.g., 1.2–2.4 equivalents.

For the in situ silylation of the heterocyclic bases, it is necessary to utilize for each hydroxy, mercapto and amino group in these bases at least one, e.g. 1.05–1.5, equivalents of silylating agent, e.g., one equivalent of trimethylchlorosilane (TCS) or, preferably, a mixture of 0.66 equivalent of hexamethyldisilazane (HMDS) and 0.33 equivalent of TCS, leading to the production of only 0.33 equivalent on NH_4Cl . Other suitable silylating agents are fully conventional and are disclosed in Chemistry and Industry, 794 (1978) whose disclosure is incorporated by reference herein.

When it is desired to effect the in situ formation of the catalytic trimethylsilyl esters of perfluoroalkanesulfonic acids, perchloric acid, and/or fluoboric acid from the corresponding acids or salts, additional, at least equivalent amounts, e.g., 1–2 equivalents, of silylating agent, e.g., preferably trimethylchlorosilane (TCS) or trimethylbromosilane (TBS), must be added to the reaction mixture in order to silylate the free acids or the salts thereof. Equivalent catalysts whose silyl esters may be formed in situ are those other mineral acids or strong organic acids which have been conventionally employed in the process of this invention.

The catalysts suitable for use in this novel process are the same as the catalysts which are conventionally employed in the basic reaction. However, when, for example, the catalyst is a free perfluoroalkanesulfonic acid or a salt thereof and/or the salt of a perchloric acid, it may be provided solely in situ as described above, in accordance with the following formulae, with the formation of HCl or HBr and/or sodium chloride, potassium chloride or ammonium chloride.



Suitable such free acids are anhydrous perfluoroalkanesulfonic acids, especially trifluoromethanesulfonic acid and perfluorobutanesulfonic acid, perchloric acid, as well as fluoboric acid and the salts thereof, e.g., the ammonium, sodium, and potassium salts. The alkane moiety is preferably lower alkane.

The yields of this novel, one-stage nucleoside synthesis, wherein the β -anomers of the nucleosides are formed predominantly and/or exclusively, are higher than those of the conventional processes, considering the losses incurred in the previously customary, separate silylation of the organic base. Times of reaction generally are 0.5–30 hours. It is preferred that the reaction medium be agitated during the course of the pro-

cess and, of course, an inert atmosphere, such as argon, nitrogen, etc. can be employed.

The order of addition of the components of the reaction is not critical but it is preferred that trimethylchlorosilane (TCS) is added as the last component over a short time.

To produce the desired compounds having free hydroxy groups, the blocking groups can be removed in the usual way; for example, by treatment in alcoholic solutions of ammonia or alcoholates, aqueous or alcoholic alkali, as well as for the benzyl ethers, by reduction or hydrogenation.

Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art can, using the preceding description, utilize the present invention to its fullest extent. The following preferred specific embodiments are, therefore, to be construed as merely illustrative, and not limitative of the remainder of the disclosure in any way whatsoever. In the following examples, all temperatures are set forth uncorrected in degrees Celsius; unless otherwise indicated, all parts and percentages are by weight.

EXAMPLE 1

0.56 g (5 millimoles) of uracil, 2.52 g. (5 mmol) of 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranose, as well as 4.06 g. (12 mmol) of potassium salt of perfluorobutanesulfonic acid were suspended in 70 ml. of absolute acetonitrile; under agitation and argon, 0.74 ml. (3.5 mmol) of hexamethyldisilazane (HMDS) and 1.89 ml. (15 mmol) of trimethylchlorosilane (TCS) were added, and the mixture was refluxed for 14 hours. After dilution with methylene chloride the mixture was extracted with saturated NaHCO_3 solution, and the methylene chloride phase was washed with water. After drying (Na_2SO_4) and evaporation, the brown foam (3.19 g.) was crystallized from 95% ethanol, yielding in several portions 1.87 g. of pure uridine 2',3',5'-tri-O-benzoate. After chromatographing the mother liquor on silica gel and elution with toluene-ethyl acetate (8:2), another 0.45 g., in total 2.32 g. = 83.5% of pure uridine 2',3',5'-tri-O-benzoate was obtained.

EXAMPLE 2

1.12 g. (10 mmol) of uracil, 5.04 g. (10 mmol) of 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranose and 1.8 g. (12 mmol) of trifluoromethanesulfonic acid were combined 100 ml. of absolute acetonitrile with 1.8 g. = 2.3 ml. (12 mmol) of hexamethyldisilazane (HMDS) and 1.3 g. (12 mmol) of trimethylchlorosilane (TCS); the mixture was stirred for 4 hours at 24° C. and then refluxed for 1½ hours. After the mixture had been worked up as described in Example 1, 4.50 g. = 81% of crystalline uridine 2',3',5'-tribenzoate was obtained.

EXAMPLE 3

0.56 g. (5 mmol) of uracil, 2.52 g. (5 mmol) of 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranose were agitated in 75 ml. of absolute acetonitrile with 0.65 g. (4 mmol) of HMDS, 0.43 g. (4 mmol) of TCS, and 1.56 g. (6 mmol) of SnCl_4 for 2 hours at 24° C. The mixture was worked up as set forth in Example 1, yielding 83.1% of crystalline uridine tribenzoate.

EXAMPLE 4

0.56 g. (5 mmol) of uracil was agitated in 70 ml. of absolute acetonitrile with 1.86 g. (3.5 mmol) of HMDS and 2.55 g. (15.5 mmol) of TCS, as well as 1.69 g. (12

mmol) of NaClO₄·H₂O for 30 minutes at 24° C. The reaction mixture was then combined with 2.52 g. (5 mmol) of 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose and refluxed for 20 hours. The mixture was worked up as described in Example 1, yielding 58% of crystalline uridine tribenzoate.

EXAMPLE 5

0.56 g. (5 mmol) of uracil, 2.52 g. (5 mmol) of 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose were refluxed in 70 ml. of absolute acetonitrile with 1.41 g. (12 mmol) of NH₄ClO₄, 0.57 g. (3.5 mmol) of HMDS, and 1.68 g. (15.5 mmol) of TCS for 20 hours. The mixture was worked up as set forth in Example 1, thus producing 40% of crystalline uridine tribenzoate.

EXAMPLE 6

0.56 g. (5 mmol) of uracil, 2.52 g. (5 mmol) of 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose were refluxed in 70 ml. of absolute acetonitrile with 1.32 g. (12 mmol) of NaBF₄, 0.57 g. (3.5 mmol) of HMDS, and 1.68 g. (15.5 mmol) of TCS for 2 hours. The mixture was worked up as set forth in Example 1, yielding 43% of crystalline uridine tribenzoate.

EXAMPLE 7

0.64 g. (5 mmol) of 2-thiouracil, 2.52 g. (5 mmol) of 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose, 4.06 g. (12 mmol) of the potassium salt of perfluorobutanesulfonic acid were refluxed in 70 ml. of absolute acetonitrile with 0.57 g. (3.5 mmol) of HMDS, as well as with 1.68 g. (15.5 mmol) of TCS for 17 hours and then worked up as described in Example 1. Yield: 1.37 g. (47.74%) of crystalline 2-thiouridine tribenzoate, m.p. 105°-106° C.

EXAMPLE 8

0.64 g. (5 mmol) of 2-thiouracil, 2.52 g. (5 mmol) of 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose were combined in 75 ml. of absolute acetonitrile with 0.65 g. (4 mmol) of HMDS, 0.43 g. (4 mmol) of TCS, and 1.56 g. (6 mmol) of SnCl₄ and after 7 hours at 24° C. the mixture was worked up as set forth in Example 1, thus obtaining 64% of crystalline 2-thiouridine tribenzoate.

EXAMPLE 9

0.63 g. (5 mmol) of 5-methoxyuracil, 2.52 g. (5 mmol) of 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose and 4.06 g. (12 mmol) of the potassium salt of perfluorobutanesulfonic acid were refluxed in 70 ml. of absolute acetonitrile with 0.57 g. (3.5 mmol) of HMDS, 1.63 g. (15 mmol) of TCS for 20 hours and worked up as described in Example 1. Crystallization of the crude product from ethyl acetate-hexane yielded 2.09 g. (71.4%) of crystalline 5-methoxyuridine 2',3',5'-tri-O-benzoate.

EXAMPLE 10

0.55 g. (5 mmol) of cytosine, 2.52 g. (5 mmol) of 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose and 4.06 g. (12 mmol) of the potassium salt of perfluorobutanesulfonic acid were refluxed in 70 ml. of absolute acetonitrile with 0.57 g. (3.5 mmol) of HMDS, 1.68 g. (15.5 mmol) of TCS for 27 hours, worked up as usual, and chromatographed with toluene-ethyl acetate (3:2) on silica gel, thus obtaining 1.55 g. (56%) of amorphous cytidine 2',3',5'-tribenzoate.

EXAMPLE 11

0.21 g. (1.5 mmol) of 2-thio-5-methyluracil, 8.73 g. of peracetylcellopentacosanose, 1.22 g. of the potassium salt of perfluorobutanesulfonic acid were refluxed with 0.17 g. (1.05 mmol) of HMDS, 0.51 g. (4.65 mmol) of TCS for 13 hours in 70 ml. of absolute acetonitrile, and then worked up as usual (emulsions). The residue was saponified with 200 ml. of methanolic NH₃ for 3 days at 24° C., evaporated, extracted with ether, and then extracted three times with methanol-H₂O (1:1) and washed with methanol. The slightly greyish residue showed, in the nitrogen analysis, a nitrogen content of 1.25%.

EXAMPLE 12

0.64 g. (5 mmol) of 2-thiouracil, 1.95 g. (5 mmol) of β-pentaacetylglucose in 75 ml. of absolute acetonitrile were refluxed for 2 hours with 0.65 g. (4 mmol) of HMDS, 0.43 g. (4 mmol) of TCS, as well as 1.56 g. (6 mmol) of SnCl₄, worked up as set forth in Example 1, and chromatographed on silica gel with toluene-ethyl acetate (7:3), thus obtaining 57% of 1-(2,3,4,6-tetraacetyl-β-D-glucopyranosyl)-2-thiouracil.

EXAMPLE 13

0.47 g. (5 mmol) of 4-pyridone, 2.52 g. (5 mmol) of 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose, and 4.06 g. (12 mmol) of the potassium salt of perfluorobutanesulfonic acid were refluxed with 0.29 g. (1.75 mmol) of HMDS and 1.49 g. (13.75 mmol) of TCS in 70 ml. of absolute acetonitrile for 12 hours. The usual working-up step (Example 1) yielded after chromatography on silica gel with ethyl acetate-methanol (95:5) 65% of amorphous 1-(2',3',5'-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-4-pyridone.

EXAMPLE 14

1.19 g. (5 mmol) of N⁶-benzoyladenine, 2.52 g. (5 mmol) of 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose, and 4.06 g. (12 mmol) of the potassium salt of perfluorobutanesulfonic acid were refluxed with 0.57 g. (3.5 mmol) of HMDS and 1.68 g. (15.5 mmol) of TCS in 70 ml. of absolute acetonitrile for 21 hours and then worked up as described in Example 1. The crude product (3.9 g.) was allowed to stand in 100 ml. of methanolic NH₃ for 4 days at 24° C., evaporated, and the residue recrystallized from a small amount of water after extraction with ether, thus obtaining 0.84 g. (63%) of pure, crystalline adenosine.

EXAMPLE 15

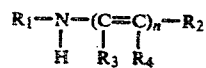
0.56 g. (5 mmol) of uracil was agitated in 50 ml. of absolute ethylene chloride with 0.65 g. (4 mmol) of HMDS, 0.43 g. (4 mmol) of TCS, and 1.56 g. (0.71 ml.=6 mmol) of SnCl₄ for one hour; then the reaction mixture was combined with 2.52 g. (5 mmol) of 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose, and the mixture was stirred for another 2 hours. After working up the mixture as usual, 73% of crystalline uridine 2',3',5'-tri-O-benzoate was obtained.

EXAMPLE 16

0.65 g. (5 mmol) of 5-fluorouracil was agitated in 50 ml. of absolute ethylene chloride for one hour with 0.65 g. (4 mmol) of HMDS, 0.43 g. (4 mmol) of TCS, and 1.56 g. (6 mmol) of SnCl₄; then 0.65 g. (5 mmol) of 2-acetoxytetrahydrofuran or 0.51 g. (5 mmol) of 2-

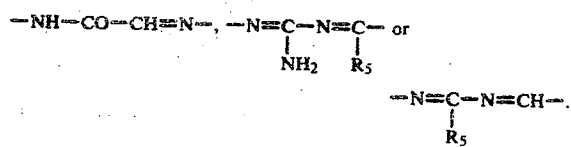
11. The process of claim 8, wherein the starting material is an organic base of the formula

11



wherein
n is 0; and
R₁ and R₂ together represent

12



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

* * * * *

2020
Bogotá, D.C.,

Doctora:
Alicia Lloreda Ricaurte
Apoderada

Oficio N°: **EJ 36 14**

ASUNTO:

Radicación PCT N°	10-37834
Trámite	011
Evento	378
Actuación	440
Folios	008

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por la doctora Eliana Isaura Moreno Bohórquez, en su calidad de apoderada de Laboratorios Synthesis S.A.S., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C).

02 SEI 2011

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha, _____.

20202

