

005/



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

10-37834

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO "MÉTODO PARA PRODUCIR 2'-DESOXI-5-AZACITIDINA (DECITABINA)"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07H 19/12

71. SOLICITANTE CILAG AG

DOMICILIO SCHAFFHAUSEN, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 12013

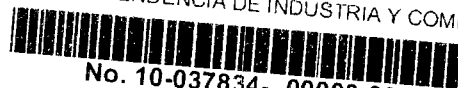
(FORMA P 10)

Proceder, Comen
10-05-2010
No Excluye

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-037834- -00000-0000

Fecha: 2010-04-05 18:20:44
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 22

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **CILAG AG**

Dirección: Hochstrasse 201, CH-8205 Schaffhausen, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Schaffhausen, Suiza.

Lugar de Constitución:

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: **JUNGSMANN, Oliver y KRAUT, Norbert.**

Dirección: Tannenweg 15, 78166 Donaueschingen y Hohentwielstrasse 16, 78250 Tengen.

Nacionalidad o Domicilio: Alemania.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/063581

Fecha: 10/10/08

Publicación Internacional No. WO 2009/047313 A2

Fecha: 16/04/09

⑥

Título (54)

“MÉTODO PARA PRODUCIR 2'-DESOXI-5-AZACITIDINA (DECITABINA)”

⑦

Clasificación Internacional (51) C07H 19/12

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

10/10/07

(31) Número de Solicitud

07019826.2

⑨

Comprobante de Pago No. 10-17,743 y 10-20,442 Fecha: 08/03/10 y 15/03/10

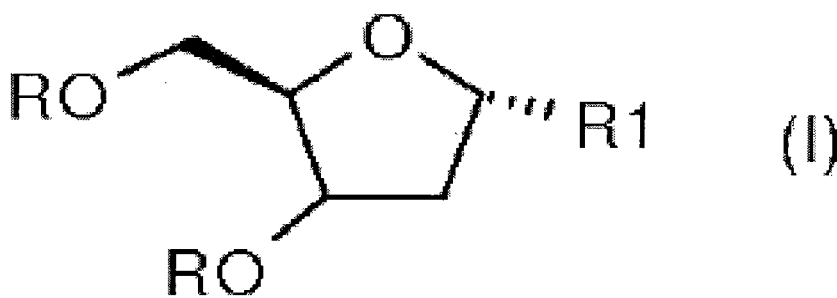
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Documento de representación legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: publicación.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 17,743

FECHA : MARZO 8 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-037834-00000-0000

Fecha: 2010-04-05 18:20:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 22

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	52817590	08/03/2010	19,100,880.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

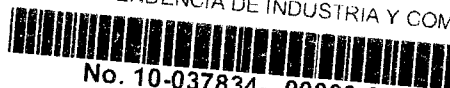
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 20,442

FECHA : MARZO 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-037834- -00000-0000

Fecha: 2010-04-05 18:20:44

Tra. 11 PATENTE I Y II

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR

Eve: 378 FASE NACIONAL I

Folios: 22

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORED Y CIA S- A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	52817660	15/03/2010	29,624,000.00

***** CONCEPTO *****

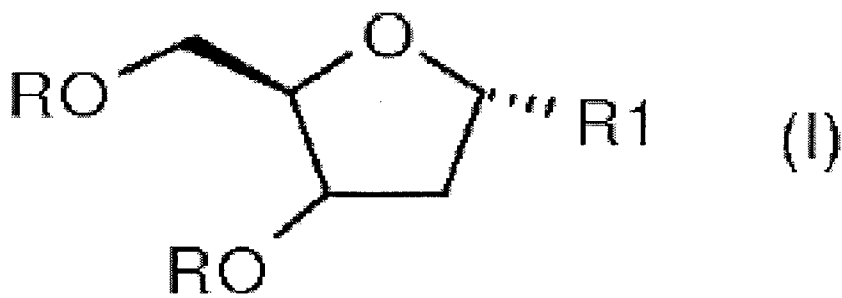
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	14,000.00
		TOTAL :	\$ 14,000.00

SON: CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.



(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl: C07H 19/12	
(22) Fecha de solicitud: 05-04-10				(71) Solicitante(s): CILAG AG	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 07019826.2	(32) Fecha 10-10-07	(33) País EP	(72) Inventor(es): JUNGSMANN, Oliver y KRAUT, Norbert.	
				(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 10-05-10			(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha: 16-04-09	
	Fecha de presentación de la solicitud: 10-10-08			N° publicación: WO 2009/047313 A2	
No. de solicitud: PCT/EP2008/063581					
(54) Título: MÉTODO PARA PRODUCIR 2'-DESOXI-5-AZACITIDINA (DECITABINA)					

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

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



en la que

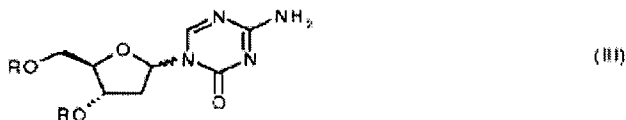
R es un sustituyente eliminable conocido per se, preferiblemente alquilcarbonilo (C₁-C₈), o fenilcarbonilo opcionalmente sustituido, o bencilcarbonilo opcionalmente sustituido;

R₁ es un sustituyente eliminable, preferiblemente halógeno, preferiblemente cloro, bromo, flúor, preferiblemente cloro, o un imidato, preferiblemente triclorometil imidato, o un derivado de tio-alquilo, preferiblemente -S-metilo; proporcionando también una base silitada de fórmula (II):



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

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



y eliminando los sustituyentes R para obtener el compuesto 2'-desoxi-azacitidina (Decitabina), caracterizado porque dicho catalizador se selecciona del grupo que comprende una sal de ácido sulfónico alifático o una sal de un ácido inorgánico fuerte.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 05-04-10

(51) Clasificación Internacional: C07H 19/12

(71) Solicitante(s): **CILAG AG**

(72) Inventor(es): JUNGSMANN, Oliver y KRAUT, Norbert.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	07019826.2	10-10-07	EP

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 10-05-10

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **16-04-09**

Fecha de presentación de la solicitud: 10-10-08

N° publicación: **WO 2009/047313 A2**

No. de solicitud: **PCT/EP2008/063581**

(54) Título: **MÉTODO PARA PRODUCIR 2'-DESOXI-5-AZACITIDINA (DECITABINA)**

6

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 05-04-10

(51) Clasificación Internacional: C07H 19/12

(71) Solicitante(s): CILAG AG

(72) Inventor(es): JUNGSMANN, Oliver y KRAUT, Norbert.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	07019826.2	10-10-07	EP

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 10-05-10

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 10-10-08

No. de solicitud: PCT/EP2008/063581

(87) Publicación internacional:

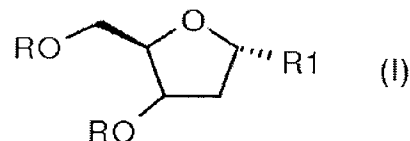
Fecha: 16-04-09

No. Publicación: WO 2009/047313 A2

(54) Título:

MÉTODO PARA PRODUCIR 2'-DESOXI-5-AZACITIDINA (DECITABINA)

(57) Resumen:



Reivindicación número 1.-

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



en la que

R es un sustituyente eliminable conocido per se, preferiblemente alquilcarbonilo (C₁-C₈), o fenilcarbonilo opcionalmente sustituido, o bencilcarbonilo opcionalmente sustituido;

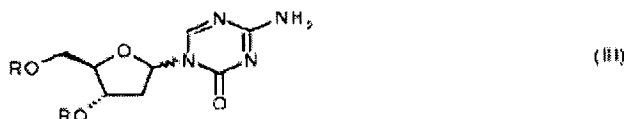
R₁ es un sustituyente eliminable, preferiblemente halógeno, preferiblemente cloro, bromo, flúor, preferiblemente cloro, o un imidato, preferiblemente triclorometil imidato, o un derivado de tio-alquilo, preferiblemente -S-metilo;

proporcionando también una base sililada de fórmula (II):



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

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



y eliminando los sustituyentes R para obtener el compuesto 2'-desoxi-azacitidina (Decitabina), caracterizado porque dicho catalizador se selecciona del grupo que comprende una sal de ácido sulfónico alifático o una sal de un ácido inorgánico fuerte.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 April 2009 (16.04.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/047313 A2

(51) International Patent Classification:
C07H 19/12 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2008/063581

(22) International Filing Date: 10 October 2008 (10.10.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
07019826.2 10 October 2007 (10.10.2007) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): Cilag AG
[CH/CH]; Hochstrasse 201, CH-8205 Schaffhausen (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): JUNGSMANN,
Oliver [DE/DE]; Tannenweg 15, 78166 Donaueschingen
(DE). KRAUT, Norbert [DE/DE]; Hohentwielstrasse 16,
78250 Tengen (DE).

(74) Agent: Braunpat Braun Eder AG; André Braun,
Reussstrasse 22, CH-4054 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

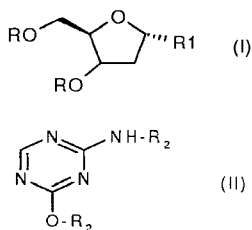
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

WO 2009/047313 A2

(54) Title: METHOD OF PRODUCING 2'-DEOXY-5-AZACYTIDINE (DECITABINE)



(57) Abstract: Method of producing 2'-deoxy-5-azacytidine (Decitabine) by providing a compound of formula (I), wherein R is a removable substituent known per se; and R₁ is a removable substituent; further providing a silylated base of formula (II), wherein R₂ is a protecting group, preferably a trimethylsilyl TMS) -residue; reacting the compound of formula (I) and the compound of formula (II) together in a suitable anhydrous solvent and in the presence of a suitable catalyst; and removing the substituents R from the compound obtained in order to obtain the compound 2'-deoxy-5-azacytidine (Decitabine), characterized in that said catalyst is selected from the group comprising a salt of an aliphatic sulphonic acid or a salt of a strong inorganic acid.

MÉTODO PARA PRODUCIR 2'-DESOXI-5-AZACITIDINA (DECITABINA)

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

- 5 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
- 10 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.

MÉTODO PARA PRODUCIR 2'-DESOXI-5-AZACITIDINA (DECITABINA)

La presente invención se refiere a un método para producir 2'-desoxi-azacitidina (Decitabina) haciendo reaccionar un dador de glicósidos, preferiblemente un derivado 1-halogenado, o un imidato, preferiblemente un derivado de triclorometilo, o un derivado de tio-alquilo de un monosacárido bloqueado con una base sililada seleccionada en presencia de un catalizador seleccionado.

ESTADO DE LA TÉCNICA

La decitabina es un nucleósido y un compuesto farmacéuticamente activo conocido. A partir del documento US 3.817.980 se conoce la técnica de síntesis de nucleósidos sililando una base nucleosídica correspondiente y haciendo reaccionar la base sililada con un dador de glicósido, preferiblemente un derivado 1-halogenado de un monosacárido bloqueado, en presencia de un catalizador seleccionado. Por ejemplo, los catalizadores utilizados se seleccionan de SnCl_4 , TiCl_4 , ZnCl_2 , BF_3 -eterato, AlCl_3 y SbCl_5 . La desventaja principal es que estos catalizadores son proclives a la hidrólisis dando productos de hidrólisis irritantes como HCl y/o formando óxidos insolubles (TiO_2 , SnO_2), que son difíciles de eliminar del producto de reacción. Estos catalizadores son difíciles de manipular, especialmente en producción a gran escala.

El documento US-A-4.082.911 se refiere al proceso análogo de hacer reaccionar una base nucleosídica sillilada con un derivado protegido de un azúcar y propone utilizar como catalizador un éster de trialquilsililo de un ácido orgánico fuerte, tal como trifluorometansulfonato de trimetilsililo. El documento US-A-4.209.613 propone una mejora para el método descrito en el documento US-A-4.082.911 utilizando un proceso en una única etapa en el que el éster de trialquilsililo del ácido orgánico fuerte, tal como trifluorometansulfonato de trimetilsililo, se forma in situ a partir del ácido libre por reacción del ácido libre con el agente sililante, por ej., trialquilclorosilano, que está presente en la cantidad molar adecuada. Los agentes sililantes tales como trialquilclorosilano son muy reactivos y reaccionan rápidamente para formar el éster de trialquilsililo del ácido libre presente en la mezcla de reacción.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Se ha descubierto ahora que un 1-halo derivado de un monosacárido puede hacerse reaccionar con una 5-azacitosina sililada o alquilada en presencia de una sal como catalizador, donde dicho catalizador se selecciona del grupo que comprende una sal de un ácido sulfónico alifático tal como trifluorometansulfonato, o una sal de un ácido inorgánico fuerte tal como un perclorato. No es necesario utilizar un compuesto

de tipo éster como catalizador. Esto simplifica en gran medida la producción de 2'-desoxi-azacitidina (Decitabina) de acuerdo con lo descrito en la presente invención. Además, utilizando el catalizador de la presente invención puede obtenerse una mejor selectividad en favor del isómero beta (isómero β), por ej. una selectividad de al menos 1:2. La reacción de la presente invención puede llevarse a cabo para que tres cuartos del rendimiento de la reacción sean del isómero beta y, dependiendo de las condiciones de reacción particulares, se obtenga una relación del isómero alfa al beta de 12:88. Además, de acuerdo con la presente invención puede obtenerse un rendimiento de reacción mayor que 95%, y que regularmente esté dentro del intervalo de 97-99%, calculado según la cantidad total de anómeros presentes en la mezcla de reacción bruta final.

El tipo de catalizador utilizado de acuerdo con la presente invención es estable en condiciones acuosas, es fácil de manipular, no produce productos de hidrólisis irritantes y puede eliminarse con facilidad. Además, la selectividad de la reacción para obtener el anómero deseado, es decir la relación de los anómeros alfa/beta, y los rendimientos finales aumentan considerablemente.

La presente invención se define en las reivindicaciones. La presente invención se refiere a un método para producir 2'-desoxi-azacitidina (Decitabina) proporcionando un compuesto (un derivado de monosácarido bloqueado) de fórmula (I):



en la que

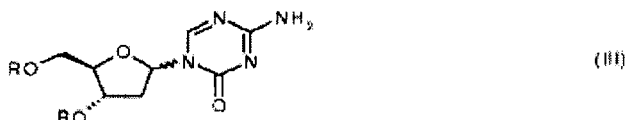
R es un sustituyente eliminable (grupo protector) conocido per se, preferiblemente alquilcarbonilo (C_1-C_8), o fenilcarbonilo opcionalmente sustituido, o bencilcarbonilo opcionalmente sustituido;

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

proporcionando también una base sililada de fórmula (II):



en la que R_2 es un grupo protector, preferiblemente un residuo de trimetilsililo (TMS); haciendo reaccionar juntos el compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (II) en un disolvente anhidro adecuado y en presencia de un catalizador adecuado, obteniéndose así el compuesto de fórmula (III):



5

y eliminando el sustituyente R para obtener el compuesto 2'-desoxi-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.

10

La presente invención también se refiere a la producción del compuesto de fórmula (III) utilizando un catalizador de la presente invención, dando una selectividad deseada, preferiblemente a favor del isómero beta (isómero β), preferiblemente en una relación de al menos 1:2, y preferiblemente en la que tres cuartos del rendimiento de reacción son del isómero beta. Se prefiere el beta-glicósido de fórmula (III).

15

Si el catalizador utilizado en dicha reacción es una sal de un ácido sulfónico alifático, dicho catalizador preferiblemente es una sal del ácido metilsulfónico (mesilato) o del ácido etilsulfónico, o es una sal de un ácido sulfónico alifático fluorado, tal como una sal del ácido trifluorometansulfónico, o del ácido pentafluoroetil-sulfónico o del ácido heptafluoropropil-sulfónico.

20

Si el catalizador utilizado en dicha reacción es una sal de un ácido inorgánico fuerte, dicho catalizador es una sal compuesta por un catión de acuerdo con lo definido en la presente para las sales de un ácido inorgánico fuerte y un anión no nucleofílico. Dicho anión no nucleofílico no forma un complejo con dicho catión en solución. Preferiblemente dicha sal de un ácido inorgánico fuerte se selecciona del grupo que comprende: $MBPh_4$, $MB(Me)_4$, MPF_6 , MBF_4 , $MCIO_4$, $MBrO_4$, MJO_4 , M_2SO_4 , MNO_3 y M_3PO_4 . (M = catión metálico; F = flúor; Cl = cloro; Br = bromo; B = boro; Ph = fenilo; Me = metilo; P = fósforo; J = yodo). Se prefieren $MBPh_4$, $MB(Me)_4$, MPF_6 , MBF_4 , $MCIO_4$, $MBrO_4$, MJO_4 , las más preferidas son las sales del ácido perclórico ($MCIO_4$) y del ácido tetrafluorobórico (MBF_4). Las más preferidas son las sales en las que M =

30

litio. Se prefieren entre estas sales las sales del ácido metilsulfónico (mesilato), las sales del ácido trifluorometansulfónico y las sales del ácido perclórico.

12

Las sales preferidas del ácido sulfónico alifático, del ácido sulfónico alifático fluorado y de un ácido inorgánico fuerte son las sales alcalinas y las sales alcalino-térreas, preferiblemente las sales de litio, sodio, potasio o magnesio. Se prefieren las sales de litio, preferiblemente la sal de litio del ácido metilsulfónico (mesilato de litio),
5 trifluorometansulfonato de litio (LiOTf, triflato de litio), perclorato de litio y tetrafluoroborato de litio. También pueden utilizarse otras sales, por ejemplo las sales de escandio, tales como $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, de zinc tales como $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, o de cobre tales como $\text{Cu}(\text{OTf})_2$. Sin embargo, se prefiere la sal de litio, especialmente LiOTf.

Los disolventes preferidos para llevar a cabo la reacción de acuerdo con la
10 presente invención son disolventes orgánicos tales como benceno, tolueno, xilol o disolventes clorados, por ejemplo diclorometano, dicloroetano, cloroformo, clorobenceno o acetonitrilo y/o carbonato de propileno y/o disolventes similares. Se prefieren el tolueno y los disolventes clorados. Se prefiere el uso de trifluorometansulfonato de litio (LiOTf) en un disolvente clorado, preferiblemente en
15 diclorometano, dicloroetano, cloroformo, clorobenceno y/o en un disolvente aromático como tolueno o xileno. Cada disolvente o mezcla de disolventes puede dar una selectividad diferente con respecto al isómero beta (isómero β). No es problemático para el experto en la técnica optimizar el catalizador y/o el disolvente o la mezcla de disolventes para obtener la selectividad deseada en favor del isómero beta.

20 El compuesto de fórmula (I) es un compuesto dador de glicósido. La preparación del compuesto de fórmula (I) es conocida per se.

El sustituyente eliminable R es preferiblemente alquilcarbonilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), o fenilcarbonilo opcionalmente sustituido, como fenilcarbonilo, toliilcarbonilo, xililcarbonilo o bencilcarbonilo; preferiblemente acetilo o p-cloro-fenilcarbonilo.

25 El sustituyente eliminable R_1 es preferiblemente halógeno, preferiblemente cloro, bromo, flúor, preferiblemente cloro, o un imidato, preferiblemente triclorometil imidato $[-\text{NH}(\text{O})\text{C}-\text{CCl}_3]$, o un derivado de tio-alquilo, preferiblemente -S-metilo.

El compuesto de fórmula (II) y su preparación son conocidos. Preferiblemente, el compuesto se prepara por reacción de la base libre con trimetilclorosilano o con
30 hexametildisilazano.

Cuando se hacen reaccionar juntos los compuestos de fórmulas (I) y (II), la temperatura de reacción en general está dentro del intervalo de 0°C a aproximadamente 90°C , preferiblemente a aproximadamente temperatura ambiente, donde los componentes se hacen reaccionar aproximadamente en cantidades
35 equimolares o con un exceso de compuesto de fórmula (II). El catalizador se utiliza

preferiblemente en una concentración de aproximadamente 10% en moles a 100% en moles, calculada de acuerdo con la presencia molar total de los dos componentes de reacción. No es problemático para el experto en la técnica optimizar las relaciones molares de los componentes.

5 Para eliminar los sustituyentes R del compuesto de fórmula (III) para obtener el compuesto 2'-desoxi-azacitidina (Decitabina), que contiene grupos hidroxilo libres, se utilizan métodos conocidos. Preferiblemente, los sustituyentes R pueden eliminarse, por ejemplo, por tratamiento en una solución alcohólica de amoníaco o alcoholatos; pero pueden aplicarse otros métodos conocidos. El siguiente ejemplo ilustra la
10 invención.

Ejemplo 1

(A) Una mezcla de 5-azacitosina (20 g, 178,4 mmol), sulfato de amonio (2,4 g, 18,16 mmol), y hexametildisilazano (160 g, 991,3 mmol) se calentó a reflujo hasta obtenerse una solución clara. El exceso de hexametildisilazano se eliminó al vacío a
15 60°C.

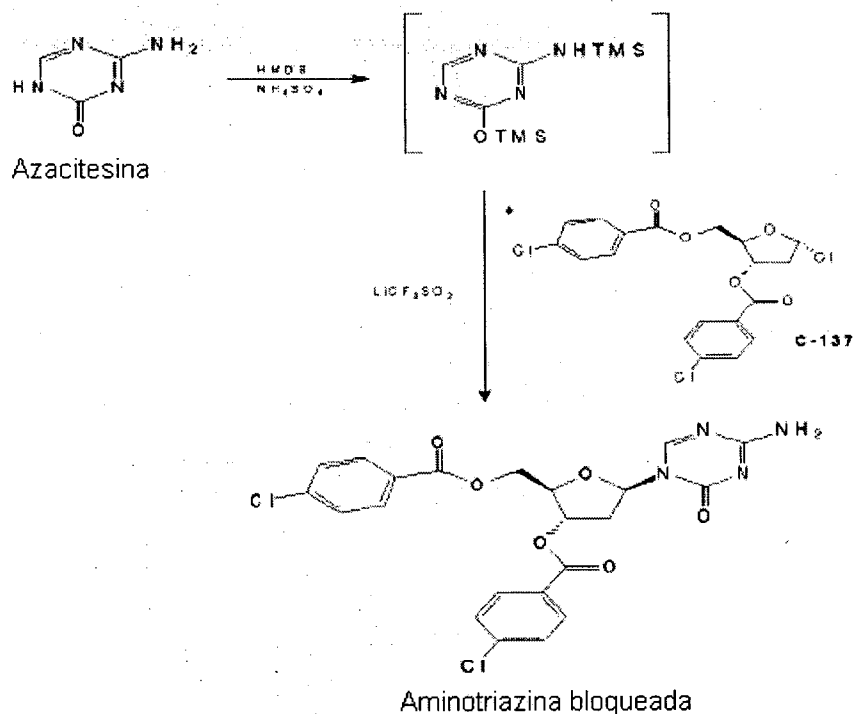
(B) Se añadieron 264 g de diclorometano, seguido de de trifluorometansulfonato de litio (27,84 g, 178,4 mmol) y el "azúcar clorado" C-137: 1-cloro-3,5-di-o-p-clorobenzoil-2-desoxi- α -D-ribofuranosa [76,67 g, 178,4 mmol, correspondiente al compuesto de fórmula (I)], al residuo obtenido en la Etapa (A).

20 (C) La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente (20-25°C). La reacción dio 99,2% de los anómeros combinados, selectividad alfa/beta 27/73.

(D) Después, se eliminó el disolvente a 40°C al vacío y el residuo obtenido se disolvió en 60 g de acetato de etilo. La solución se añadió gota a gota a una mezcla de 220 g de hidrógeno carbonato de sodio acuoso (solución 2,5% en peso), 174 g de acetato de etilo, 36 g de ciclohexano y 70 g de acetonitrilo a 30°C y la mezcla de
25 reacción obtenida se enfrió a 0°C y se agitó durante 3 horas (h). Se filtró el precipitado de la aminotriazina bloqueada (protegida), se lavó con agua y finalmente con una mezcla de acetonitrilo y acetato de etilo (1:1).

Rendimiento total: 79,2 g (87,8%) de monómeros combinados; relación
30 alfa/beta 31:69. El Esquema 1 muestra la reacción química.

Ejemplo 2: El compuesto correspondiente a la fórmula (III) obtenido en el Ejemplo 1 se trata posteriormente con una solución alcohólica de amoníaco de manera conocida para obtener 2'-desoxi-azacitidina (Decitabina) con rendimiento prácticamente cuantitativo. Esquema 1:



Ejemplo 3: Se repitió el Ejemplo 1 utilizando 1,0 equivalente de mesilato de litio en lugar de trifluorometansulfonato de litio.

Rendimiento de la reacción después de la Etapa (C): Anómeros combinados
5 95,2%, selectividad alfa/beta 60:40.

Rendimiento total después de la Etapa de procesamiento (D): 85,2% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta 63:37.

Ejemplo 4: Se repitió el Ejemplo 1 utilizando 1,0 equivalente de perclorato de litio en lugar de trifluorometansulfonato de litio.

10 Rendimiento de la reacción después de la Etapa (C): 99,4% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta 37:63.

Rendimiento total después de la Etapa de procesamiento (D): 85,2% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta 36:64.

15 Ejemplo 5: Se repitió el Ejemplo 1 utilizando 1,0 equivalente de tetrafluoroborato de litio en lugar de trifluorometansulfonato de litio.

Rendimiento de la reacción después de la Etapa (C): 94,5% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta 59:41.

Rendimiento total después de la Etapa de procesamiento (D): 47,9% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta 70:30.

Ejemplo 6: Se repitió el Ejemplo 1 utilizando 1,0 equivalente de trifluorometansulfonato de sodio en lugar de trifluorometansulfonato de litio.

Rendimiento de la reacción después de la Etapa (C): 99,2% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta 40:60.

5 Rendimiento total después de la Etapa de procesamiento (D): 80,7% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta 40:60.

Ejemplo 7: Se repitió el Ejemplo 1 utilizando 1,0 equivalente de trifluorometansulfonato de potasio en lugar de trifluorometansulfonato de litio.

10 Rendimiento de la reacción después de la Etapa (C): 99,0% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta 44:56.

Rendimiento total después de la Etapa de procesamiento (D): 79,9% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta 46:54.

Ejemplo 8: Se repitió el Ejemplo 1 [excepto la Etapa (D)] utilizando 1,0 equivalente de trifluorometansulfonato de zinc en lugar de trifluorometansulfonato de litio.

Rendimiento de la reacción después de la Etapa (C): 96,0% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta 54:46.

Ejemplo 9: Se repitió el Ejemplo 1 utilizando el mismo volumen de tolueno en lugar de diclorometano como disolvente.

20 Rendimiento de la reacción después de la Etapa (C): 99,4% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta 27:73.

Rendimiento total después de la etapa de procesamiento (D): 88,7% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta 31:69.

Ejemplo 10: Se repitió el Ejemplo 1 utilizando el mismo volumen de acetonitrilo en lugar de diclorometano como disolvente.

Rendimiento de la reacción después de la Etapa (C): 99,2% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta 50:50.

Rendimiento total después de la etapa de procesamiento (D): 82,5% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta 52:48.

30 Ejemplo 11

(A) Una mezcla de 5-azacitosina (0,5 g, 4,46 mmol, 1 equivalente), sulfato de amonio (40 g, 0,3 mmol, 0,07 equivalentes), y hexametildisilazano (4 g, 24,8 mmol, 5,6 equivalentes) se calentó a reflujo hasta obtenerse una solución clara. El exceso de hexametildisilazano se eliminó al vacío a 60°C.

(B) Después, se añadieron 10 ml de diclorometano, trifluorometansulfonato de litio (0,33 g, 2,11 mmol, 0,47 equivalentes) y el "azúcar clorado" C-137: 1-cloro-3,5-di-o-*p*-clorobenzoil-2-desoxi- α -D-ribofuranosa [0,73 g, 1,70 mmol, 0,38 equivalentes; correspondiente al compuesto de la fórmula (I)] al residuo obtenido en la Etapa (A). La
5 mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente (20-25°C). La reacción dio 99,1% de los anómeros combinados, alfa/beta = 16/84.

Ejemplo 12: Se repitió el Ejemplo 11 utilizando 0,47 equivalente de trifluorometansulfonato de cobre en lugar de trifluorometansulfonato de litio.

Rendimiento de la reacción después de la Etapa (B): 98,0% de anómeros
10 combinados, selectividad alfa/beta 42:58.

Ejemplo 13: Se repitió el Ejemplo 11 utilizando 0,47 equivalente de trifluorometansulfonato de escandio en lugar de trifluorometansulfonato de litio.

Rendimiento de la reacción después de la Etapa (B): 88,0% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta 43:57.

15 Ejemplo 14: Se repitió el Ejemplo 11 utilizando 0,47 equivalente de trifluorometansulfonato de magnesio en lugar de trifluorometansulfonato de litio.

Rendimiento de la reacción después de la Etapa (B): 89,0% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta 58:42.

20 Ejemplo 15: Se repitió el Ejemplo 11 utilizando el mismo volumen de acetonitrilo en lugar de diclorometano como disolvente.

Rendimiento de la reacción después de la Etapa (B): 97,6% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta 39:61.

Ejemplo 16: Se repitió el Ejemplo 11 utilizando el mismo volumen de clorobenceno en lugar de diclorometano como disolvente.

25 Rendimiento de la reacción después de la Etapa (B): 96,2% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta 26:74.

Ejemplo 17: Se repitió el Ejemplo 11 utilizando el mismo volumen de carbonato de propileno en lugar de diclorometano como disolvente.

30 Rendimiento de la reacción después de la Etapa (B): 96,8% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta 42:58.

Ejemplo 18: Se repitió el Ejemplo 11 utilizando una mezcla de 10 ml de diclorometano y 3,5 ml de xileno en lugar de 10 ml de diclorometano puro como disolvente.

35 Rendimiento de la reacción después de la Etapa (B): 93,3% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta 27:73.

Ejemplo 19

(A) Una mezcla de 5-azacitosina (0,5 g, 4,46 mmol, 1 equivalente), sulfato de amonio (40 g, 0,3 mmol, 0,07 equivalentes), y hexametildisilazano (4 g, 24,8 mmol, 5,6 equivalentes) se calentó a reflujo hasta obtenerse una solución clara.

5 (B) Después, se añadieron 10 ml de 1,2-diclorobenceno, trifluorometansulfonato de litio (0,33 g, 2,11 mmol, 0,47 equivalente) y el "azúcar clorado" C-137: 1-cloro-3,5-di-o-*p*-clorobenzoil-2-desoxi- α -D-ribofuranosa [1,15 g, 2,68 mmol, 0,60 equivalente; correspondiente al compuesto de la fórmula (I)] al residuo obtenido en la Etapa (A). La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente
10 (20-25°C). La reacción dio 91,2% de los anómeros combinados, alfa/beta = 27/73.

Ejemplo 20: Se repitió el Ejemplo 19 utilizando el mismo volumen de 1,2-dicloroetano en lugar de 1,2-diclorobenceno como disolvente.

Rendimiento de la reacción después de la Etapa (B): 93,4% de los anómeros combinados, selectividad alfa/beta 27:73.

15 Ejemplo 21

(A) Una mezcla de 5-azacitosina (0,5 g, 4,46 mmol, 1 equivalente), sulfato de amonio (40 g, 0,3 mmol, 0,07 equivalente), y hexametildisilazano (4 g, 24,8 mmol, 5,6 equivalentes) se calentó a reflujo hasta obtenerse una solución clara. El exceso de hexametildisilazano se eliminó al vacío a 60°C.

20 (B) Después, se añadieron 10 ml de diclorometano, trifluorometansulfonato de litio (0,33 g, 2,11 mmol, 0,47 equivalente) y el "azúcar clorado" C-137: 1-cloro-3,5-di-o-*p*-clorobenzoil-2-desoxi- α -D-ribofuranosa [0,38 g, 0,88 mmol, 0,20 equivalente; correspondiente al compuesto de fórmula (I)] al residuo obtenido en la Etapa (A). La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente (20-25°C). La reacción dio
25 91,2% de los anómeros combinados, alfa/beta = 12/88.

REIVINDICACIONES

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



5 en la que

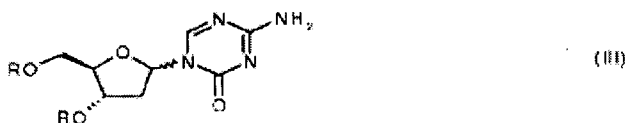
R es un sustituyente eliminable conocido per se, preferiblemente alquilcarbonilo (C₁-C₈), o fenilcarbonilo opcionalmente sustituido, o bencilcarbonilo opcionalmente sustituido;

10 R₁ es un sustituyente eliminable, preferiblemente halógeno, preferiblemente cloro, bromo, flúor, preferiblemente cloro, o un imidato, preferiblemente triclorometil imidato, o un derivado de tio-alquilo, preferiblemente -S-metilo; proporcionando también una base sililada de fórmula (II):



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

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



20 y eliminando los sustituyentes R para obtener el compuesto 2'-desoxi-azacitidina (Decitabina), caracterizado porque dicho catalizador se selecciona del grupo que comprende una sal de ácido sulfónico alifático o una sal de un ácido inorgánico fuerte.

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



en la que

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

R_1 es un sustituyente eliminable, preferiblemente halógeno, preferiblemente cloro, bromo, flúor, preferiblemente cloro, o un imidato, preferiblemente triclorometil imidato, o un derivado de tio-alquilo, preferiblemente -S-metilo;

proporcionando también una base sililada de fórmula (II):



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

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

3. Método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el catalizador utilizado en dicha reacción es una sal de un ácido sulfónico alifático, preferiblemente del ácido metilsulfónico o del ácido etilsulfónico, o una sal de un ácido sulfónico alifático fluorado, preferiblemente del ácido trifluorometan-sulfónico, ácido pentafluoro-etilsulfónico, o ácido heptafluoropropil-sulfónico.

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

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

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

7. Método de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque el catalizador se selecciona de las sales que comprenden sales de escandio, preferiblemente $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, de zinc, preferiblemente $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, o de cobre, preferiblemente $\text{Cu}(\text{OTf})_2$.

8. Método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el catalizador es una sal de ácido inorgánico fuerte compuesta por un catión y un anión no nucleofílico que no forma un complejo con dicho catión en solución, y preferiblemente se selecciona del grupo que comprende: MBPh_4 , $\text{MB}(\text{Me})_4$, MPF_6 , MBF_4 , MClO_4 , MBrO_4 , MJO_4 , M_2SO_4 , MNO_3 y M_3PO_4 , preferiblemente MBPh_4 , $\text{MB}(\text{Me})_4$, MPF_6 , MBF_4 , MClO_4 , MBrO_4 , MJO_4 , y preferiblemente es una sal del ácido perclórico y/o del ácido tetrafluorobórico.

9. Método de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque el catalizador es una sal alcalina o una sal alcalino-térrea, preferiblemente una sal de litio, sodio, potasio o magnesio, preferiblemente una sal de litio, preferiblemente perclorato de litio y/o tetrafluoroborato de litio.

10. Método de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque el catalizador es una sal de escandio, de zinc o de cobre.

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

12. Método de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque el disolvente para llevar a cabo la reacción se selecciona de disolventes orgánicos, preferiblemente tolueno y xileno y disolventes clorados, preferiblemente de disolventes clorados.

13. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque el catalizador es trifluorometansulfonato de litio y el disolvente se selecciona de disolventes orgánicos, preferiblemente tolueno y xileno, y disolventes clorados, preferiblemente diclorometano, dicloroetano, cloroformo y/o clorobenceno.

14. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, caracterizado porque el sustituyente eliminable R es alquil (C_1 - C_4)-carbonilo, o fenilcarbonilo o bencilcarbonilo opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilcarbonilo, tolilcarbonilo, xililcarbonilo; preferiblemente acetilo o p-cloro-
5 fenilcarbonilo.

15. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, caracterizado porque el sustituyente eliminable R_1 es -O-acilo (C_1 - C_4), -O-alquilo (C_1 - C_4) o cloro, preferiblemente -O-(O)CCH₃ o cloro, preferiblemente cloro.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-037834- -00000-0000

Fecha: 2010-04-05 18:20:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 22


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

1 ☒	Indicación que se solicita una PCT
9 ☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
2,3 ☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
CILAG AG

REFERENCIA	Radicación No.	10 037834
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/063581
	Fecha inicio fase nacional	10/05/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	NO 06396

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

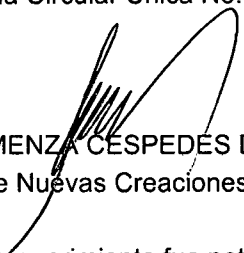
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 037834

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 14 MAYO 2010
adpa11



Bogotá D.C.,
2020

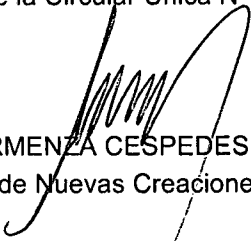
Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
CILAG AG

REFERENCIA	Radicación No.	10 037834
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/063581
	Fecha inicio fase nacional	10/05/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	06397

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

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.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

14 MAYO 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11