

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 66105

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 2061

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 38
del artículo 3º del Decreto 1687 de 2010 y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 14 de enero de 2004, con el No. 04002061, por el doctor Emilio Ferrero, en su calidad de apoderado de Shire Biochem Inc., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "MÉTODO ESTEREOSELECTIVO PARA LA PREPARACIÓN DE ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDO", que corresponde a la solicitud internacional PCT/CA02/00899 del 14 de junio de 2002.

SEGUNDO: Que una vez cumplidos los requisitos legales que debe reunir la solicitud de acuerdo a los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en materia de patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de patentabilidad se encontró que la invención no es patentable. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió a la solicitante mediante Oficio No. 353, notificado el 11 de enero de 2008, Oficio No. 12552, notificado el 13 de noviembre de 2009 y Oficio No. 5511, notificado el 10 de abril de 2010, para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud en cuanto a la carencia de sustento de acuerdo con las exigencias del artículo 28 de la Decisión 486. De igual manera, mediante los mencionados Oficios, se requirió a la solicitante para que se pronunciara sobre la ausencia de nivel inventivo.

CUARTO: Que la solicitante mediante escritos radicados el 19 de mayo de 2008, 23 de marzo y 7 de septiembre de 2010 dio respuesta a los Oficios Nos. 353, 12552 y 5511, respectivamente. En sus escritos, presentó argumentos a favor del sustento y el nivel inventivo de la solicitud. Adicionalmente, allegó nuevo capítulo reivindicatorio, el cual cumple con lo prescrito en el artículo 34 de la Decisión 486. 

66105

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 166105
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 2061

QUINTO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 27 de mayo de 2008, el doctor Emilio Ferrero informó el cambio de nombre de la sociedad solicitante Shire Biochem Inc. a Shire Canada Inc., el cual reúne los requisitos legales (Fl. 230).

SEXTO: Que mediante escrito radicado el 9 de febrero de 2010, la doctora Luz Clemencia de Páez presentó sustitución de poder otorgada a su favor por el doctor Emilio Ferrero, la cual se encontró que reúne los requisitos legales (Fis. 270 y 271).

SÉPTIMO: Que según lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina se 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 industrial*".

OCTAVO: Que las nuevas reivindicaciones 1 a 26, contenidas en los folios 329 a 334, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

8.1. Objeto de la invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención se refiere a un proceso estereoselectivo para formar predominantemente cis compuestos de fórmula (A).

Las reivindicaciones 1 a 21, 23 y 24, reclaman un proceso estereoselectivo para formar predominantemente compuestos de la fórmula (A), que comprende:

- Acoplamiento de un compuesto sulfóxido de fórmula (B) con una base protegida R1, en un solvente orgánico de acoplamiento tipo clorometano, cloroetano, metanonitrilo y, mezclas bajo la presencia de una cantidad catalítica de Cu, Ag, Au, Zn, Cd o combinaciones de los mismos. En cada caso, éstos se encuentran en un estado oxidado.
- Una amina terciaria de fórmula N(Z4)(Z5)(Z6), puede elegirse entre: trietilamina, dietilciclohexilamina, dietilmetilamina, dimetiletilamina, dimetilisopropilamina, dimetilbutilamina, dimetilciclohexilamina, tributilamina, dimetilmetilamina, dimetilisopropilamina, diisopropiletilamina y un ácido de Lewis de fórmula (C), para el rendimiento de un intermediario de fórmula (D) que tiene una proporción cis/trans mayor a 2:1.
- Desproteger el intermediario (D), donde dicho intermediario es disuelto en un solvente como agua, metanol, etanol, tolueno, tertbutil-metil-éter, que favorece la cristalización de cis compuestos de fórmula (A), bajo la presencia de una cantidad apropiada de un agente desprotector como NaOH, metóxido de sodio,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 66105
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 2061

hidróxido de amonio, KOH, LiOH, amonio metanólico o combinaciones de los mismos, para el rendimiento predominante de cis compuestos de fórmula (A).

Las reivindicaciones 22, 25 y 26, se refieren a un proceso estereoselectivo para formar predominantemente cis nucleósidos o análogos de nucleósido y derivados de la fórmula (A), que comprende:

- Acoplamiento de un compuesto sulfóxido de fórmula (B) con la base R1, en un solvente de acoplamiento bajo la presencia de una cantidad catalítica de Cu o Zn, en cada caso presentándose en estado oxidado. Una amina terciaria y un ácido de Lewis elegido entre; trimetilsilil triflato, bromotrimetilsilano, yodotrimetilsilano y sus mezclas. Para el rendimiento de un intermediario de fórmula (D) que tiene una proporción cis/trans mayor a 2:1.
- Desproteger el intermediario (D) donde dicho intermediario es disuelto en un solvente, bajo la presencia de una cantidad apropiada de un agente de desprotección para el rendimiento predominante de cis compuestos de fórmula (A).

El catalizador es Cu^+ , Cu^{2+} o Zn^{2+} o combinaciones de los mismos, resultando en un rendimiento predominante de cis compuestos de fórmula (A) igual o mayor al 50%.

8.1.1 Sustento Descriptivo

La invención se refiere a un proceso para producir cis-nucleósidos o análogos de nucleósido y derivados de la fórmula (A).

Dado que se ha descubierto que las clases de compuestos de la fórmula (A), en particular, los 1,3-oxatolanos 2 sustituidos y 4 sustituidos tienen actividad antiviral potente en la reproducción del VIH-1, se requería un proceso para la obtención de estos compuestos con un número menor de etapas.

8.2. Determinación del estado de la técnica

8.2.1. Fecha determinante para el análisis comparativo

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 15 de junio de 2001, que corresponde a la fecha de la prioridad invocada respecto de la solicitud US 60/298,079.

La fecha de la prioridad fue tomada en cuenta para el estudio de patentabilidad, según obra a folios 347 y 349 del expediente en estudio. 

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 66105
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 2061

8.2.2. Documentos del estado de la técnica

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a las fechas de las prioridades invocadas y relacionados con la materia de la solicitud en estudio.

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 9220669	Processes for the diastereoselective synthesis of nucleosides	1992-11-26
D2	Artículo 1	Asymmetric synthesis of optically active 1,3-oxathiolane nucleoside analogues ¹	1998
D3	Artículo 2	Synthesis and antiviral activities of 1,3-dioxolanyl-, 1,3-oxathiolanyl- and 1,3-dithiolanylnucleosides with 2-hydroxymethyl substituents ²	1997

8.3. Nivel inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la misma Decisión 486 “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”.

El estado de la técnica, al tenor de lo dispuesto en el artículo 16 de la misma Decisión, comprende “todo lo que haya sido accesible al público, por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida”.

El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha dicho sobre este requisito, lo siguiente: 

¹ Artículo 1. Caputo Romualdo, et al. Asymmetric synthesis of optically active 1,3-oxathiolane nucleoside analogues. University of Napoli Federicoll. Nucleoside and Nucleotides, 17(9-11), 1739 – 1745 (1998).

² Artículo 2. Chun Moon Woo, et al. Synthesis and antiviral activities of 1,3-dioxolanyl-, 1,3-oxathiolanyl- and 1,3-dithiolanylnucleosides with 2-hydroxymethyl substituents. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 7, No. 11, pp. 1475-1480, 1997.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 66105

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 2061

"Como segundo requisito, adicional al de la novedad, se exige que la invención tenga nivel inventivo, esto es, que implique un salto cualitativo en relación con la técnica existente. Este requerimiento es desarrollado por el artículo 4 de la Decisión 344 que presupone el requisito de nivel inventivo al establecer que la invención goza de dicho nivel al no derivar de manera evidente del estado de la técnica, ni resultar obvia para una persona entendida o versada en la materia.

Este requisito ofrece al examinador la posibilidad de determinar si con los conocimientos técnicos que existían al momento de la invención, se hubiese podido llegar de manera evidente a la misma, o si el resultado hubiese sido obvio para un experto medio en la materia de que se trate, es decir, para una persona del oficio y normalmente versada en la materia técnica correspondiente".³

Visto lo anterior, se advierte que la solicitud estudiada no cumple con el requisito de nivel inventivo, tal como se deriva de la comparación de elementos técnicos efectuada entre el proceso reivindicado y el estado del arte, la cual es relacionada a continuación:

Como ya fue indicado, se reclama un proceso estereoselectivo para formar predominantemente compuestos de la fórmula (A) que comprende las siguientes etapas:

- Acoplamiento de un compuesto sulfóxido de fórmula (B) con una base protegida R1 en un solvente orgánico de acoplamiento tipo clorometano, cloroetano, metanonitrilo y mezclas, bajo la presencia de una cantidad catalítica de Cu, Ag, Au, Zn, Cd o combinaciones de los mismos. En cada caso estos se encuentran en estado oxidado. Una amina terciaria de fórmula N(Z4)(Z5)(Z6) que puede elegirse entre: trietilamina, dietilciclohexilamina, dietilmetilamina, dimetiletilamina, dimetilisopropilamina, dimetilbutilamina, dimetilciclohexilamina, tributilamina, dimetilmetilamina, dimetilisopropilamina, diisopropiletilamina y un ácido de Lewis de fórmula (C). Para el rendimiento de un intermediario de fórmula (D) que tiene una proporción cis/trans mayor a 2:1.

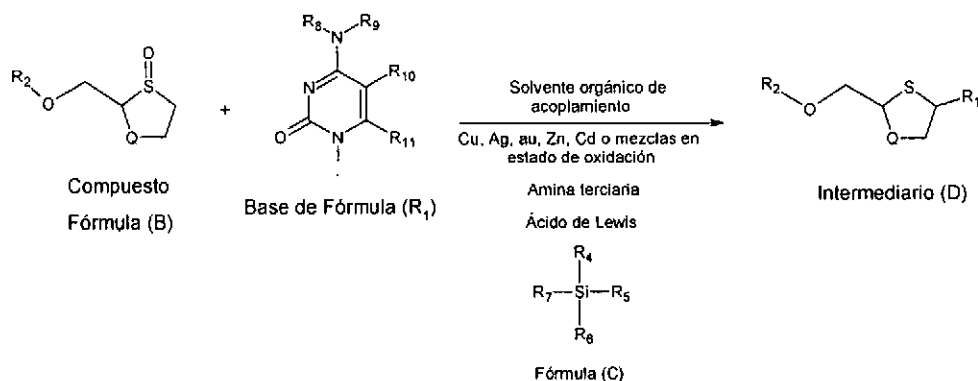


REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 66105
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 2061

Primer paso:



Donde:

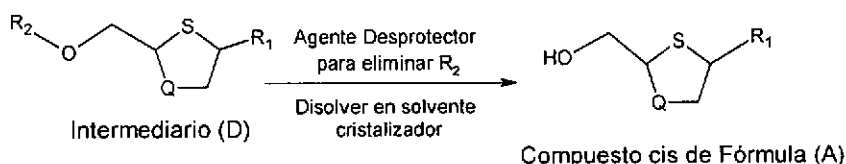
R₁ es una base seleccionado entre N4-alkilo pirimidinas, N4-ácilo pirimidinas, 4-halo-pirimidinas, N4-acetileno pirimidinas, 4-amino y N4 acilo pirimidinas, 4-hidroxialquil pirimidinas, entre otras.

R₂ es aralkilo C₇₋₁₀ o acilo C₁₋₆

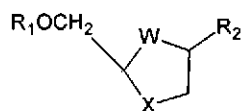
Q es Oxígeno

- Desproteger el intermediario (D) donde dicho intermediario es disuelto en un solvente como agua, metanol, etanol, tolueno, tertbutil-metil-éter que favorece la cristalización de cis compuestos de fórmula (A), bajo la presencia de una cantidad apropiada de un agente desprotector como NaOH, KOH, LiOH, amonio metanólico, para el rendimiento predominante de cis compuestos de fórmula (A).

Segundo Paso:



Por su parte, D1 revela un proceso diastereoselectivo para producir nucleósidos cis ópticamente activos y análogos de nucleósido y sus derivados, que presentan la fórmula estructural (I):



Donde: W es S, S=O, SO₂ o O
 X es S, S=O, SO₂ o O

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

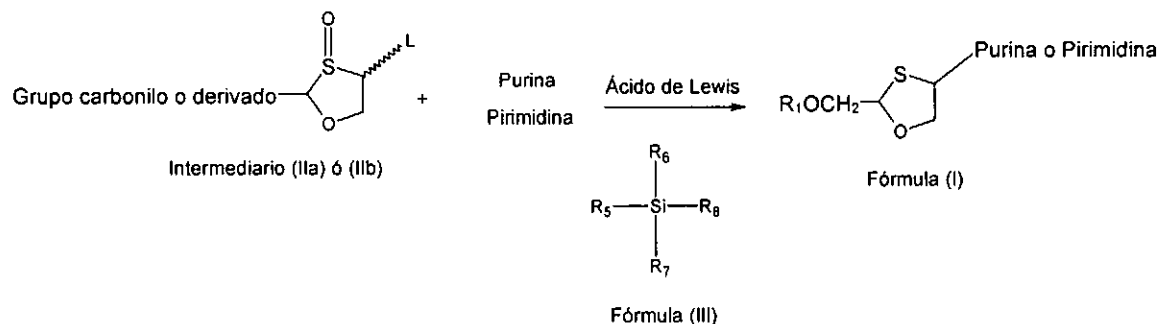
RESOLUCIÓN No. 66105
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 2061

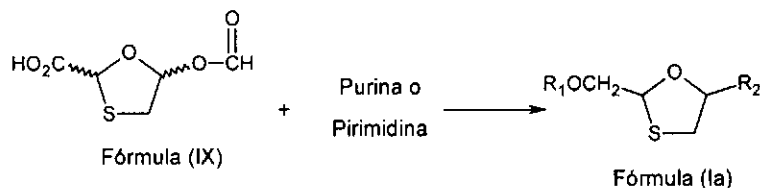
R_1 es hidrógeno o acilo

R_2 es una base de purina o pirimidina o un derivado análogo

De esta manera, el proceso divulgado en D1 comprende la etapa de glicosilación de una base de tipo purina como adenina (A) y guanina (G), o pirimidina como citosina (C), uracilo (U) y timina (T) con el intermediario de la fórmula (IIa) ó (IIb), en presencia de un ácido de Lewis de fórmula (III). Este proceso permite obtener nucleósidos *cis*, es decir, es de carácter estereoselectivo.



Específicamente, la reivindicación 20 de D1 revela un proceso diastereoselectivo para generar compuestos ópticamente activos derivados de *cis*-oxatolano y sus análogos de fórmula (Ia). El proceso tiene curso mediante la glicosilación de la purina o pirimidina con el intermediario de síntesis de fórmula (IX), usando un ácido de Lewis y posteriormente la reducción de la purina, pirimidina o sus análogos glicosilados para obtener *cis*-oxatolanos como los de la fórmula (Ia):



Para la cual:

R_1 es hidrógeno o un grupo acilo

R_2 es una base de purina o pirimidina o sus análogos.

De otro lado, D2 divulga un procedimiento de síntesis asimétrico que permite obtener análogos nucleosídicos derivados del núcleo de 1,3-oxatolano. En particular, se refiere a la obtención del agente antiviral Lamivudina (3TC), ampliamente utilizado en el tratamiento de la infección que causa el virus del VIH. 

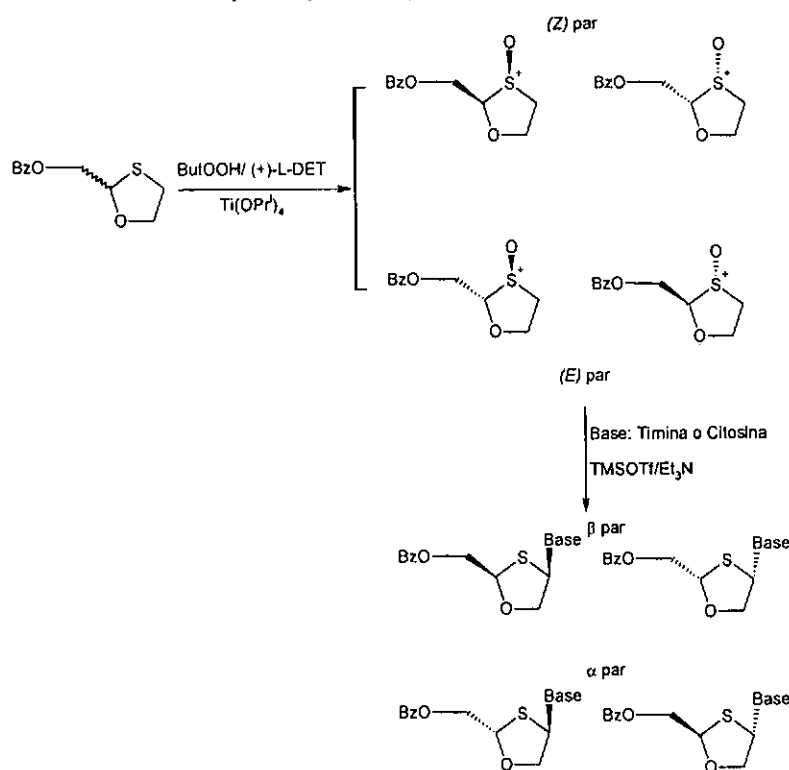
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 66105
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 2061

En la anterioridad también se indica, qué procedimiento experimental permite acoplar un sulfóxido quiral de fórmula (E)-4⁴ con N⁴-acetilcitosina. (Fl. 300)

El procedimiento allí descrito consiste en una suspensión de N⁴-acetilcitosina (0,13g, 1,2mmol) en tolueno seco (15ml), que es sometida a agitación magnética y temperatura de 0°C bajo atmósfera de nitrógeno, se le adiciona en goteo continuo y secuencial trimetilsilil triflato (TMSTf) (0,9ml, 5,0mmol) y trietilamina (0,7ml, 5,0mmol) (*Condiciones del rearrreglo de Pummerer*). Transcurridos 20 minutos se adiciona una suspensión del sulfóxido 4 (isómero E) (0,20g, 0,8mmol) en el mismo solvente (5ml). La mezcla resultante se mantiene bajo agitación y después de la evaporación del solvente bajo presión reducida, el residuo se disuelve nuevamente con EtOAc (15ml) y se lava con solución acuosa al 5% de NaHCO₃ (2X10ml) y luego con agua hasta la neutralización, se seca con Na₂SO₄ y evapora a presión reducida.



Por su parte, D3 revela un método de síntesis para la obtención de 1,3-dioxolanil-, 1,3-

⁴ Cis-trans isomerism in organic chemistry. Cis-trans isomerism or geometric isomerism or configuration isomerism or E-Z isomerism is a form of stereoisomerism describing the orientation of functional within molecules that are responsible for the characteristic chemical reactions of those molecules. 
 URL: http://www.absoluteastronomy.com/topics/Geometric_isomerism

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 66105

Por la cual se deniega una patente de invención

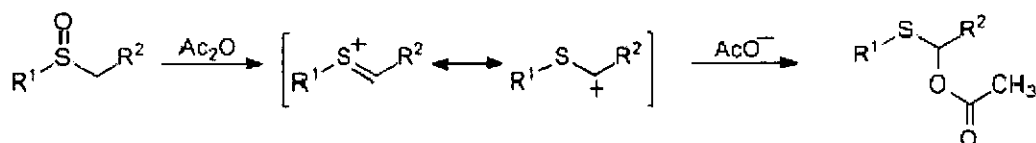
Rad. PCT/04 - 2061

oxatiolanil- y 1,3-ditiolanilnucleósidos con sustituyentes 2-hidroximetil a través de la reacción de condensación de dinucleófilos (oxígeno y/o azufre) con 1,3-dibenzoxy-2-propanona metil acetal.

La síntesis de 1,3-oxatiolanil y 1,3-ditiolanil nucleósidos racémicos (3a-4b) con un grupo 2-hidroximetil, se lleva a cabo a través de la reacción *Pummerer*⁵, donde la pieza clave es la reacción del sulfóxido. Los dinucleófilos, 2-mercaptoetanol (23) y 1,2-etaneditiol (24) fueron condensados con un metil-cetal (I) en presencia de una cantidad catalítica de p-TsOH para obtener un anillo 1,3-oxatolano (25) y un 1,3-ditiolano (26) con un rendimiento del 73%. El tratamiento de los benzoatos (25 y 26) con amonio metanólico permite la obtención de los dioles (27 y 28), los que se someten a protección con un grupo t-butildifenil-silil (TBDPS) para obtener los compuestos (29 y 30), respectivamente. El átomo de azufre del compuesto (29) se oxida al sulfóxido (31) por tratamiento con m-CPBA (ácido meta-cloro-perbenzóico) a 0°C. El compuesto sulfóxido (31) es sometido a la reacción de *Pummerer* para sintetizar el acetato de azúcar listo para condensación con una base pirimidínica. El tratamiento del sulfóxido (31) con acetato de sodio y anhídrido acético a 120°C para producir el acetato de la fórmula (32) produce un rendimiento del 34%. La reacción de condensación de (32) con una base pirimidínica persilada como timina y N-acetilcitosina se realiza en presencia de 1,2-dicloroetano con trimetilsilil trifluorometano-sulfonato (TMSOTf), un catalizador ácido de Lewis a temperatura ambiente para obtener los nucleósidos (34) y (35) con un rendimiento del 38% a 49%.

De otro lado, la producción de 1,3-ditiolanil nucleósidos puede llevarse a cabo directamente por condensación del sulfóxido con una base pirimidina persilada, a

⁵ Pummerer Rearrangement (formación de carbocationes). R. Pummerer, *Ber.* 43, 1401 (1910). Rearrangement of sulfoxides to α -acyloxythioethers in the presence of acyclic anhydrides. When nucleophiles other than those derived from the anhydride are present, different functionalization is achieved:



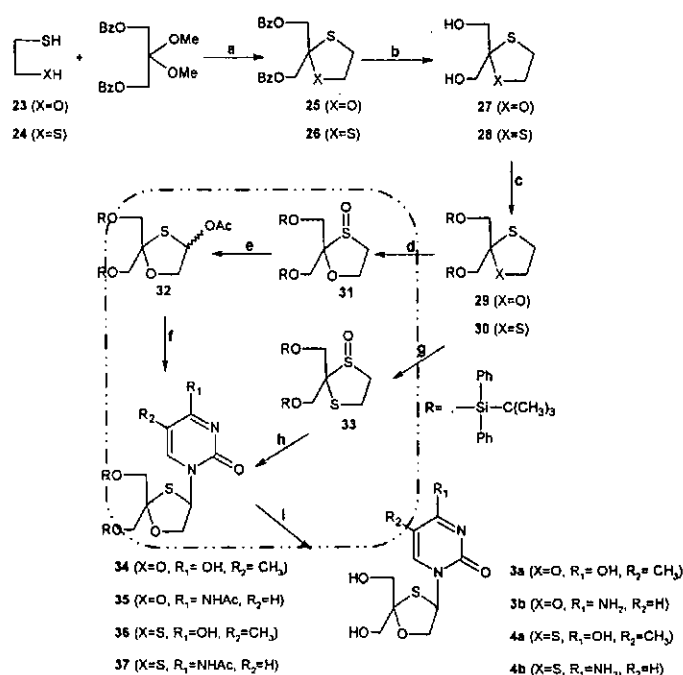
Diastereoselectivity in the preparation of 4-phenyl-4-butanolides: H. Su *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 66, 2603 (1993). Application to vinyl sulfoxides (the additive Pummerer reaction): D. Craig, K. Daniels, *Tetrahedron* 49, 11263 (1993); to oxidative cyclization of C(3) indole derivatives: K. S. Feldman *et al.*, *J. Org. Chem.* 70, 6429 (2005). Regiospecific cyclization: G. Majumdar, D. Mal, *Indian J. Chem.* 33B, 700 (1994). Asymmetric synthesis: Y. Kita *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 35, 3575 (1994). Reviews: O. DeLucchi *et al.*, *Org. React.* 40, 157-405 (1991); D. S. Grierson, H.-P. Husson, *Comp. Org. Syn.* 6, 924-937 (1991); S. K. Bur, A. Padwa, *Chem. Rev.* 104, 2401-2432 (2004).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 66105.
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 2061

través de un tipo de reacción *Pummerer* utilizada para preparar un acetato de azúcar como 1,3-oxatiolanil-nucleósido (34) y (35). Para ello, el compuesto (30) fue oxidado al sulfóxido (33) por tratamiento con ácido meta-cloro-peroxi-benzóico (m-CPBA) en cloruro de metileno a una temperatura de -78°C . La reacción del sulfóxido (33) con una base pirimidina persilada como timina y N-acetilcitosina en 1,2-dicloroetano en presencia de trimetilsilil trifluorometano-sulfonato (TMSOTf) como catalizador ácido de Lewis a una temperatura de 50°C para proteger el rendimiento y la producción de los nucleósidos (36) y (37) entre el 53% y el 86%. Los grupos silil que protegen los nucleósidos (34- 37) son removidos con fluoruro de tetrabutilamonio para obtener 3a-4b. Los grupos silil permanecen intactos a temperatura ambiente y son removidos a una temperatura de 45°C y por espacio de 15horas. Los grupos silil y acetato fueron removidos simultáneamente usando fluoruro de tetrabutilamonio para el caso de los compuestos (35) y (37).



8.3.1 Comparación de elementos técnicos

Como es posible observar, la no utilización del grupo saliente y la no desprotección del grupo metoxi a través de la eliminación del grupo acilo (R₁), son, en el caso de D1, las diferencias más relevantes que se encuentran con respecto a la secuencia de reacción reclamada. 

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

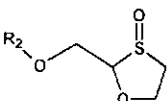
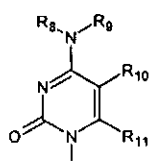
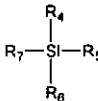
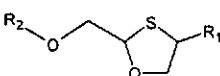
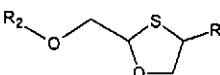
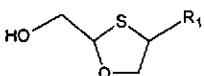
RESOLUCIÓN No. 6.6105,
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 2061

Con respecto a D2, la diferencia estriba en que la publicación no revela el segundo paso de la síntesis reivindicada correspondiente a la reacción de desprotección. Sin embargo, el documento sí indica que el soluto obtenido en la reacción de acoplamiento del sulfóxido protegido con el grupo Bz y la base pirimidina o purina, se somete a redisolución con solvente EtOAc y se lava con NaHCO₃ para obtener el nucleósido libre.

Tratándose de D3, la diferencia consiste en que la formación del nucleósido con oxazol se produce previa reacción *Pummerer* sobre el azúcar para desproteger el átomo de azufre e incorporar un grupo acetato (OAc) sobre la posición 4, con el fin de condensar el azúcar con la base timina o N-acetil-citosina. Es decir, la anterioridad incluye la formación del intermediario acetato de azúcar, situación que no ocurre en la reacción reivindicada. Sin embargo, en D3 se indica que puede darse la condensación directa sin que medie la formación de intermediarios del acetato de azúcar en el caso de la formación de 1,3-ditiolanos. Por consiguiente, con respecto a esta segunda vía, la diferencia se encuentra en que el nucleósido reivindicado es de oxatolano, mientras que la vía análoga que presenta D3 permite obtener nucleósidos de ditiolano.

Tabla 1. Comparación de elementos técnicos

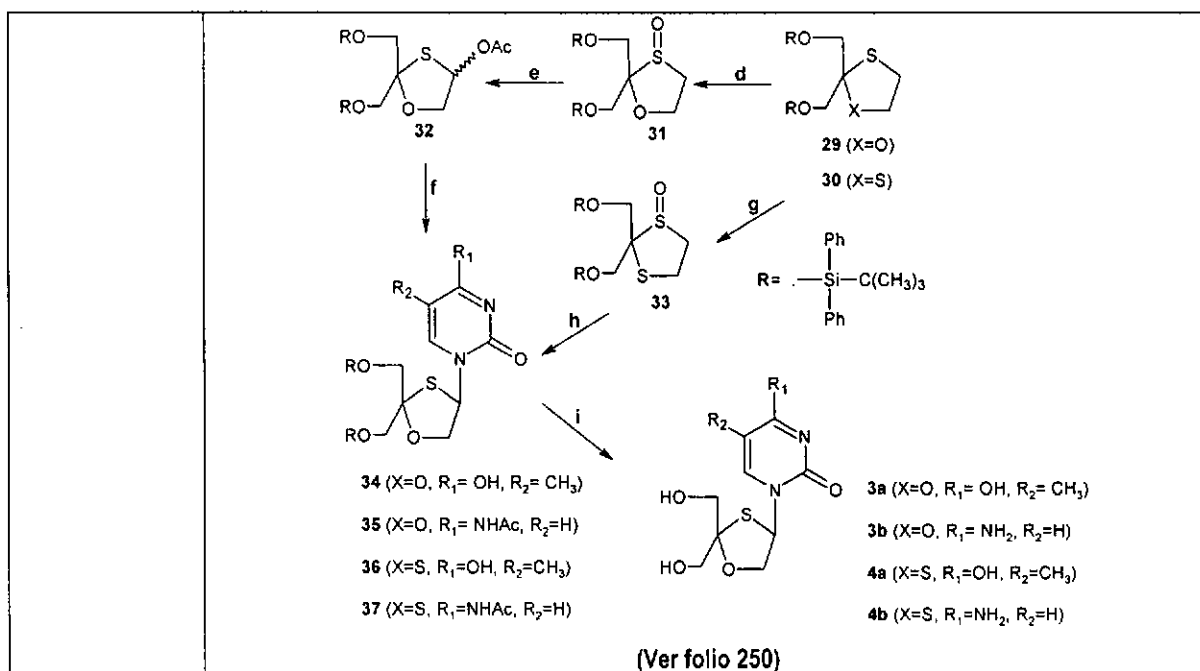
Materia Reivindicada	Primer paso:  Compuesto Fórmula (B) +  Base de Fórmula (R₁) Solvente orgánico de acoplamiento Cu, Ag, Au, Zn, Cd o mezclas en estado de oxidación Amina terciaria Ácido de Lewis  Fórmula (C) →  Intermediario (D) Segundo Paso:  Intermediario (D) → Agente Desprotector para eliminar R₂ Disolver en solvente cristalizador  Compuesto cis de Fórmula (A)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. **66105**

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 2061



8.3.2 El problema y el efecto técnico

El problema técnico objetivo que pretende solucionar la invención es la necesidad de diseñar un proceso alternativo para la fabricación de nucleósidos de oxatolano en dos etapas de reacción: acoplamiento y desprotección, sin recurrir al uso de materiales de partida costosos, de etapas de protección y desprotección difíciles, ni de adiciones o eliminaciones de los sustituyentes en 2' o 3'.

Al respecto, es preciso señalar que en virtud de las enseñanzas de los documentos técnicos [D1 y D3] o [D2 y D3], es posible derivar las características técnicas del proceso reivindicado, toda vez que las publicaciones enseñan las etapas de acoplamiento – desprotección para la obtención de *cis* nucleósidos de 1,3-oxatolano.

En especial, D3 enseña la reacción en la que interviene el compuesto de partida 1,3-oxatolano que presenta un grupo sulfóxido, que por efecto de la reacción de *Pummerer* es sometido a oxido-reducción y formación de un grupo (OAc) sobre la posición 4 del azúcar. En esta reacción intervienen como reactivos acetato de sodio y anhídrido acético bajo una temperatura de 120°C. En la publicación se menciona que este proceso de eliminación-acoplamiento puede llevarse a cabo de manera conjunta, tal y como lo demuestra la etapa h) del esquema de reacción, o en dos etapas según la secuencia de reacción que vincula las etapas e) y f). La reacción de condensación con

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 66105,
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 2061

la base pirimidínica persilada utiliza como ácido de Lewis la sustancia: trimetilsilil trifluorometano-sulfonato (TMSOTf) a temperatura ambiente.

Y la vía alterna divulgada en D3 para la obtención de nucleósidos, contempla la obtención de 1,3-ditolanos en la que no interviene la formación de derivados acetato del azúcar, sino que parte del acoplamiento directo del sulfóxido de oxatolano con la base pirimidínica persilada en presencia de dicloroetano y usando como ácido de Lewis la sustancia trimetilsilil trifluorometano-sulfonato (TMSOTf), a una temperatura de 50°C y con el fin de obtener los nucleósidos de fórmulas (36 y 37) con rendimiento del 53% a 86% (etapas h) e i)).

Por su parte, D1 o D2 divulgan la primera etapa del proceso en la que se acopla el sulfóxido con la base (purina o pirimidina) en presencia de un ácido de Lewis; en el caso de D1 en presencia de trimetilsilil-triflato (TMSOTf) de fórmula (III) y una amina terciaria como trietilamina (Et₃N), y en D2 con los mismos catalizadores del proceso pero manteniendo la temperatura controlada en 0°C.

De esta manera, al tener en cuenta los elementos definidos por la solicitante para la primera etapa de la reacción reivindicada, que corresponde a la fase de condensación en la que interviene un solvente orgánico de acoplamiento, elegido entre clorometano, cloroetano, metanonitrilo y sus mezclas, una amina terciaria tipo trietilamina, dietilciclohexilamina, dietilmetilamina, entre otras, un ácido de Lewis de fórmula (C) y un catalizador de Cu, Ag, Cd o Zn y en la que la temperatura de reacción se encuentra en el rango comprendido entre: [-50°C a 30°C], con el fin de obtener un intermediario (D) en proporción *cis/trans* 2:1, es claro que cualquiera de los antecedentes, D1 o D2, anticipan los elementos característicos de la etapa señalada en la solicitud.

Mientras que a partir de la reacción divulgada en D3 para la obtención de nucleósidos de 1,3-ditolano, es posible derivar las características técnicas de la primera y segunda etapa de reacción descrita en el pliego reivindicatorio. Por ello, en virtud de las enseñanzas de cualquiera de los documentos D1 o D2, en combinación con D3 es posible anticipar las reacciones de formación del sulfóxido y utilización en reacciones de acoplamiento con las bases purina o pirimidina y concluir sobre la amplia aplicación práctica de la reacción de oxido-reducción de *Pummerer* para la obtención de nucleósidos con anticipación a la fecha de presentación de la materia reivindicada, razón que le permite inferir razonablemente a una persona medianamente versada en ciencias farmacéuticas sobre la falta de nivel inventivo de la materia reivindicada.

Con respecto a la segunda etapa de reacción, consistente en la desprotección del grupo que se encuentra en la posición intermedia entre los dos heteroátomos (C-2) y

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 166105

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 2061

que se lleva a cabo, de acuerdo con la solicitante, en presencia de un agente desprotector como NaOH, metóxido de sodio, hidróxido de amonio, KOH, LiOH, amonio metanólico o sus combinaciones y en solvente tipo agua, metanol, etanol, tolueno, terbutil-metil-éter o sus combinaciones, es preciso indicar que D3 también señala la remoción del grupo protector, que para el caso corresponde al radical: R (terbutilsilil-difenilo) en presencia de $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ en solvente THF y a una temperatura de 45°C. Adicionalmente, en D2 se contempla una etapa adicional en la que se recristaliza el compuesto intermediario con EtOAc y se lava con NaHCO_3 a fin de obtener el nucleósido libre.

En consecuencia, al estudiar las enseñanzas que en conjunto revelan las publicaciones del estado del arte [D2 y D3] o [D1 y D3], un técnico medianamente versado en el arte estaría en capacidad de derivar los elementos característicos del proceso reivindicado y las ventajas asociadas al mismo, motivo por el cual es posible concluir que la solicitud estudiada no puede acceder al privilegio solicitado, toda vez que al tenor del artículo 18 de la Decisión 486 carece de nivel inventivo.

8.4. Respuesta a los argumentos de la solicitante

Con relación a los argumentos de la solicitante, allegados con motivo de la notificación de fondo, se determina que:

La solicitante manifiesta que:

"El examinador ha citado tres documentos los cuales considera afectan el nivel inventivo de la presente solicitud, es decir, que una persona medianamente versada en la materia podría derivar de manera obvia la solución técnica aquí reivindicada, en vista de enseñanzas o sugerencias contenidas en dichos documentos.

(...)

Particularmente el Examinador continua (sic) citando más de dos documentos para evaluar el nivel inventivo de la invención (...) Consideramos que el empleo de más de dos documentos para evaluar las distintas características técnicas de la invención resulta en todo caso no obvio para cualquier persona medianamente versada en la materia". (Fl. 321, párrafos 5 y 8)

Al respecto se tiene, que si bien es cierto que por medio de la búsqueda de antecedentes técnicos se encontraron varias publicaciones técnicas relacionadas con procedimientos de síntesis estereoselectivas, también es cierto que en ningún aparte del Oficio No. 5511, notificado el 10 de abril de 2010, se le sugirió a la solicitante que a

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 66105
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 2061

partir de la combinación de las tres publicaciones citadas se derivaban los elementos técnicos característicos de la materia reivindicada, por el contrario, en la objeción trasladada se indica expresamente que en virtud de las enseñanzas que revelaron las publicaciones técnicas [D1 y D3] o [D2 y D3], es posible derivar las características técnicas del proceso reivindicado (Fl. 312).

Es posible inferir lo anterior de la lectura detallada del Oficio 5511, en el que se muestra claramente cómo los elementos técnicos característicos del proceso reivindicado se derivan de manera evidente a partir de las enseñanzas que en conjunto y particularmente revelan [D3 y D1]. Para ilustrar dicha situación, se elaboró la Tabla 1 del Fl. 266, en la que se demuestra que la etapa inicial de eliminación del grupo sulfóxido-acoplamiento con la base reivindicada corresponde a una aplicación de la reacción de *Pummerer* para la formación de carbocationes y se deriva de manera evidente a partir de la publicación D3. De la misma forma, en D3 se precisa que este proceso de eliminación-acoplamiento puede llevarse a cabo de manera conjunta, tal y como lo demuestra la etapa h) del esquema de reacción o en dos etapas según la secuencia de reacción que vincula las etapas e) y f).

En lo que respecta a la etapa de desprotección (segunda etapa del proceso reivindicado), el mismo esquema de D3 demuestra, en la etapa i), que una vez obtenido el nucleósido protegido de fórmula (34) es posible someterlo a desprotección. Mientras que la resolución de mezclas para la obtención de nucleósidos ópticamente activos se ha venido aplicando desde la década del 90 y la primera reacción de la secuencia reivindicada (que corresponde al acoplamiento) fue divulgada por la publicación D1, toda vez que en este documento se revelan procesos diastereoselectivos que utilizan un ácido de Lewis de tipo sililado con el fin de obtener nucleósidos *cis* de oxatolano.

De esta manera, las etapas de transformación que se reivindican en la solicitud de patente, evidentemente se encuentran anticipadas por el estado del arte divulgado en D3 (Fl. 250) y es mediante su combinación con el documento D1, la que le permitiría a un técnico medianamente versado en la materia, anticipar las características de los catalizadores utilizados para esta clase de transformación, así como las características fisicoquímicas de los solventes involucrados en la primera etapa en la que se produce la eliminación del grupo sulfóxido y el acoplamiento.

Y dado que a partir de las enseñanzas de D3 se derivan los elementos técnicos que definen la secuencia de reacciones reivindicadas, en particular, a partir del esquema del Fl. 250, queda claro que el estudio de patentabilidad no se basó en las enseñanzas que en conjunto revelaron las tres publicaciones, sino que la falta de nivel inventivo de



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 66105,

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 2061

la solicitud se deriva de las enseñanzas que en conjunto revelaron las publicaciones [D1 y D3].

Ahora bien, D2 divulga que las reacciones de acoplamiento para la obtención de antirretrovirales, como lamivudina, se llevan a cabo bajo temperatura controlada de 0°C, además presenta de manera detallada un esquema de síntesis asimétrica en el que se contempla la adición de trimetilsililftalato y trietilamina, vía condiciones de reacción del rearreglo de *Pummerer*, por lo que al combinar sus enseñanzas con las de la publicación D3, es posible anticipar los elementos característicos del procedimiento de síntesis reivindicado, con lo que queda demostrado que la combinación de enseñanzas de las publicaciones [D2 y D3], también permite anticipar los elementos característicos de los compuestos reivindicados.

La solicitante argumenta que el examinador *"no considera que las ventajas contribuidas con la presente invención y relacionadas con la obtención de nucleósidos de la fórmula (A), sus análogos y derivados sin emplear materia prima costosa, sin pasos complicados de protección y desprotección, adiciones o eliminaciones de los sustituyentes en 2' y 3', son suficientes para reconocer el nivel inventivo de la solución técnica reivindicada, por cuanto afirma que los documentos D1, D2 y D3 enseñan los mismos pasos de acoplamiento y desprotección para la obtención de 1,3-oxatiolano"* (Fl. 321, párrafo 6). Así mismo, sostiene que *"teniendo en cuenta los comentarios del Examinador, es posible determinar que su análisis está dirigido a describir el preámbulo de una reivindicación de mejoramiento (reivindicación Jepson) y que no considera la presente invención como un todo, reconociendo las ventajas que provee sobre el arte previo"* (Fl. 323, párrafo 3).

Frente a estos argumentos, es pertinente señalar que en el estado del arte se evidencia un procedimiento de síntesis controlado, sin pasos complicados de protección y desprotección y sin necesidad de efectuar eliminaciones o adiciones sucesivas sobre la estructura de los nucleósidos. Para resaltar este hecho, basta con revisar la información divulgada en D2 y D3, la cual contiene los porcentajes de rendimiento obtenidos mediante los procesos allí consignados para la obtención de nucleósidos y las dos etapas de reacción, indicadas por la solicitante.

Por ejemplo, en D2 se revelan las reacciones de acoplamiento para la obtención de antivirales, como lamivudina, bajo temperatura controlada de 0°C, es decir, dentro del rango comprendido en la cláusula 7, por lo que es posible inferir que no existe ninguna ventaja técnica asociada a la primera etapa del proceso, toda vez que el estado de la técnica ya había señalado la manera de obtener *cis* nucleósidos por acoplamiento y utilización de las bases teóricas de la reacción de *Pummerer* (Fl. 301, línea 1). Por otra



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 66105

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 2061

parte, en D2 se establece que el proceso comienza con un compuesto oxatolano de fórmula (3) que presenta una pureza superior al 98%, el cual se transforma en el sulfóxido quiral de fórmula (4), dicho compuesto corresponde a una mezcla racémica de los diastereómeros *E* (cis) y *Z* (trans) en proporción 82:18 (Fls. 297 y 298), es decir, equiparable al compuesto (B) sulfóxido definido en el proceso reivindicado, el cual corresponde a un enantiómero individual o mezcla de enantiómeros, de acuerdo con la información encontrada en la descripción de la solicitud (Fl. 64).

En D2 se utiliza el enantiómero *E* que es más abundante, el cual, se acopla a la base (timina o citosina) en presencia de trimetilsilil-triflato y trietilamina, a fin de obtener por síntesis asimétrica un compuesto cis-nucleosídico, tal y como ocurre con la materia reivindicada. El compuesto así obtenido se somete a recristalización en solvente EtOAc y se lava con NaHCO₃ (ver folio 301 líneas 5 a 7). Es decir, la misma etapa de desprotección a la que hace referencia la solicitante cuando afirma que el compuesto obtenido en la reacción de acoplamiento se somete a desprotección con un solvente que favorezca la recristalización como agua, metanol, etanol, tolueno, *tert*-butil-metil-éter y se adiciona un agente desprotector alcalino como hidróxido de sodio, metóxido de sodio, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, amonio metanólico o combinaciones de los mismos (Fl. 331, reivindicaciones 8 a 10).

Y si a este hecho se suman las enseñanzas de D3, el cual establece que el rendimiento durante la fabricación de los nucleósidos protegidos de fórmulas estructurales (36) y (37) es del 53% al 86% (Fl. 249), se hace evidente que las ventajas correspondientes, tanto al rendimiento como a la menor temperatura de reacción requerida, fueron previstas por las enseñanzas que en conjunto divulgan las publicaciones D2 y D3 para la fabricación de nucleósidos de oxatolano ópticamente activos.

Por otra parte, el técnico medianamente versado en la materia también habría podido derivar las ventajas que refiere la solicitante, con base en las enseñanzas que en conjunto divulgan D1 y D3, toda vez que D1 enseña un proceso diastereoselectivo que permite obtener cis-nucleósidos mediante reacción de glicosilación (acoplamiento) del oxatolano con una base purina o pirimidina, en la que el oxatolano puede presentar un grupo sulfóxido y en el que media la reacción de un ácido de Lewis de fórmula (III) (Fl. 183) y, por su parte, D3 señala la misma reacción de acoplamiento vía rearreglo de *Pummerer* en el que el sulfóxido de fórmula (31) es utilizado para obtener un acetato de azúcar listo para condensación con una base pirimidínica en cuya reacción media el ácido de Lewis TMSOTf y es posible obtener nucleósidos con un 38 a 49% de rendimiento, mediante catálisis ácida a temperatura ambiente. O por una vía alterna se somete a reacción el sulfóxido de fórmula (31 o 33), con una base pirimidínica, sin que medie la fabricación del intermediario acetato de azúcar, vía rearreglo de *Pummerer* a



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 66105
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 2061

fin de obtener el nucleósido de tipo 1,3-oxatiolanil de fórmula (34 y 35); posteriormente, la desprotección de los nucleósidos y eliminación de los grupos sililados se efectúa con el solvente tetrabutil-amonio fluorinado (Fl. 249, último párrafo).

En consecuencia, a partir de las enseñanzas que en conjunto revelan las publicaciones [D2 y D3] o [D1 y D3], el técnico medio se encontraba en capacidad de derivar los elementos característicos del proceso reivindicado y las ventajas asociadas al mismo.

La solicitante también argumenta que *"el examinador está a cargo de colocarse al momento en el que el inventor se enfrentó al problema técnico y sin tomar la invención estudiada como punto de partida, toda vez que bajo dicho análisis toda invención resultaría obvia. Lo que el Examinador debe tomar como punto de partida es el problema técnico y el estado de la técnica existente en ese momento para analizar si es posible derivar de allí la solución técnica reivindicada"* (Fl. 322, párrafo 6).

Al respecto es preciso señalar que el examen de patentabilidad realizado por esta Superintendencia se ajusta a los lineamientos señalados por el Tribunal de Justicia Andino, el cual ha manifestado que:

"Para analizar la existencia de nivel inventivo, procede hacer referencia ilustrativa al método adoptado por las Cámaras de Recursos, llamado "acercamiento problema-solución" (problem and solution approach), consistente, en lo esencial, en: 'a) identificar 'el estado de la técnica más próximo a la invención reivindicada'; b) evaluar los resultados (o efectos) técnicos obtenidos por la invención reivindicada en relación con el 'estado de la técnica más próximo'; c) examinar si, de conformidad con el estado de la técnica más próximo, el experto en la materia habría o no propuesto las características técnicas que distinguen la invención reivindicada y que permiten alcanzar los resultados por ella obtenidos' (Office européen des brevets, op.cit.).

A su juicio, el estado de la técnica puesto en consideración para apreciar el nivel inventivo es normalmente un documento del estado de la técnica que divulga un objeto concebido en el mismo campo, o que está dirigido a alcanzar el mismo objetivo de la invención reivindicada y que presenta, en lo esencial, características técnicas similares, o que remite poco a modificaciones de estructura. Cuando se trata de escoger el estado de la técnica más próximo, el hecho de que el problema técnico a ser resuelto sea idéntico es, de igual modo, un criterio a ser tomado en consideración"⁶. (Subrayado fuera de texto) 

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 66105

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 2061

Con base en lo anterior, es posible identificar que, en su análisis, esta Superintendencia: i) identificó el estado de la técnica más próximo a la invención (D3) así como las enseñanzas de otros documentos, todos publicados con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada, ii) la invención reivindicada se consideró como un todo, evaluando los elementos técnicos característicos que la definen, el problema técnico planteado y la solución propuesta en forma global y no las características técnicas individuales o de forma aislada, para ser comparadas con cada uno de los documentos del estado del arte, los cuales también fueron considerados como un todo, y iii) de dicha comparación se concluyó que de conformidad con el estado del arte, el experto medianamente versado en la materia técnica hubiera podido alcanzar la propuesta de la solicitud (elementos que definen la secuencia de síntesis reivindicada), debido a la combinación de las enseñanzas de [D2 y D3] o [D1 y D3], en razón a que los procedimientos diastereoselectivos para la fabricación de *cis*-nucleósidos de oxatolano ya se venían aplicando con una expectativa razonable de éxito y se tenía conocimiento de las particularidades de la reacción de rearrreglo de *Pummerer* junto con la consecuente desprotección del *cis*-nucleósido.

D1: WO9220669, publicado en la fecha 26/11/1992

D2: Asymmetric synthesis of optically active 1,3-oxathiolane nucleoside analogues, publicado en el año 1998

D3: Synthesis and antiviral activities of 1,3-dioxolanyl-, 1,3-oxathiolanyl- and 1,3-dithiolanylnucleosides with 2-hydroxymethyl substituents, publicado en el año 1997.

Adicionalmente, se tuvo en cuenta el problema técnico consistente en la necesidad de diseñar un procedimiento alternativo para la obtención de nucleósidos de fórmula (A), sus análogos o derivados, sin tener que recurrir al uso de materiales de partida costosos, de etapas de protección y desprotección difíciles, ni de adiciones o eliminaciones de los sustituyentes en 2' o 3'. Situación que fue prevista en D1 o D2, al revelar las reacciones de acoplamiento y desprotección en procesos diastereoselectivos.

Por otro lado, la solicitante manifiesta que:

*"(...) ni el documento D1 ni el documento D3 enseñan un proceso en donde la proporción *cis/trans* de los nucleósidos obtenidos puede ser fácilmente controlada con el empleo de las condiciones de reacción apropiadas. Tampoco, ninguno de estos documentos enseña o sugiere un proceso en donde la configuración estereoquímica de los nucleósidos obtenidos esté influenciada por el producto intermedio de la reacción, tal como se revela en la presente invención.*

*Adicionalmente, el mismo Examinador reconoce que el documento D1 no menciona la proporción de isómeros *cis/trans* que permite obtener y que el*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 66105

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 2061

documento D3 tampoco menciona que el proceso sea diastereoselectivo" (Fls. 322 y 323, párrafos último, 1 y 2 respectivamente).

Sobre el particular, es necesario decir que a partir de las enseñanzas reveladas por D3 no es posible anticipar que la proporción de nucleósidos *cis/trans* pueda ser fácilmente controlada, porque, de hecho, el antecedente no señala la posibilidad de que se pueda resolver la mezcla racémica. Sin embargo, D1 establece la posibilidad de llevar a cabo un proceso diastereoselectivo en el que la mayor proporción de enantiómero obtenido corresponde al isómero *cis* de oxatiolano. Así, a partir de los esquemas de reacción (Fls. 335 y 336) es evidente que aún cuando existe dicha diferencia técnica, en una de las etapas del proceso allí divulgado primero se resuelve la mezcla racémica porque se prefiere trabajar con el *cis*-oxatiolano, el que es finalmente sometido a reacción de acoplamiento con la base pirimidínica.

Ahora bien, esta Superintendencia ha venido argumentando que la falta de altura inventiva se fundamenta en las enseñanzas que en conjunto revelan los antecedentes D1 y D3, por lo que aún cuando existen diferencias técnicas, dichas diferencias se superan en la medida que se tienen en cuenta las características que en conjunto divulgan las publicaciones citadas; por ejemplo, los medios de reacción, el uso de catalizadores en la reacción que corresponden a derivados sililados y el rendimiento obtenido cuando no se resuelve la mezcla racémica en D3, que para el caso de las fórmulas estructurales (36) y (37) es del 53% al 86% (Fl. 249), frente al rendimiento obtenido cuando sólo se utiliza uno de los diastéromeros, como en el caso de D1 que sí revela un proceso diastereoselectivo y que para el caso del ejemplo 28, es decir, obtención del *cis*-2-carboxil-5-(uracil-1'-il)-1,3-oxatiolano, reporta un rendimiento del 95% por medio de una reacción de acoplamiento entre bis-trimetilsililuracilo y *trans*-2-carboxil-5-acetoxi-1,3-oxatiolano en presencia de diclorometano y luego desprotección mediante reacción con ácido y extracción en THF.

La interesada argumenta también que:

*"(...) en vista de los contenidos de D2, deseamos poner de presente que la invención reivindicada se relaciona con una síntesis química en donde se emplean compuestos sulfóxidos de oxatiolano y catalizadores específicos de metales de transición, permitiendo reacciones químicas bajo condiciones específicas, las cuales dan lugar predominantemente a la preparación de *cis* nucleósidos de 1,3 oxatiolano y a la síntesis preferencial de *cis* nucleósidos (-) y (+). Por lo tanto, la presente invención permite el acoplamiento de los compuestos de fórmula (B) con la base R1 reivindicada cuando R2 en la fórmula (B) es benzoilo, tal como se especifica en la nueva reivindicación 1. De este modo la presente invención se relaciona con el campo de la catálisis, el cual es notablemente impredecible" (Fl. 323, párrafo 5).*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 66105
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 2061

Al respecto, es preciso señalar que, en efecto, D2 revela una síntesis asimétrica para la obtención de análogos de nucleósidos derivados de la estructura de 1,3-oxatíolanos ópticamente activos. Allí se divulga la reacción mediante la cual se obtiene el sulfóxido de fórmula (4) que corresponde al mismo compuesto de fórmula (B) de la materia reclamada. Dicho compuesto (4) -sulfóxido quiral- vía reacción de rearrreglo de *Pummerer*, se acopla con una base pirimidínica en presencia de catalizador TMSOTf y Et₃N. Mediante esta reacción se obtiene abundantemente el isómero *E* (cis) (Fl. 299).

De esta manera, queda demostrado que los elementos característicos de la secuencia de síntesis reclamada se encuentran anticipados en su gran mayoría por las enseñanzas de D2.

Continúa la solicitante indicando que:

"D2 señala en su página 1456: Algunos resultados preliminares mostraron que el ee se ve afectado por la naturaleza del grupo protector hidroximetil. Por ejemplo, el reemplazo del grupo benzoilo con el grupo tert-butil difenil silil conllevó a la desaparición de cualquier exceso enantiomérico.

Es de anotar que este aparte de D2 se refiere a la desaparición de exceso enantiomérico (ee) y por lo tanto no provee razones para dudar de la posibilidad del proceso reivindicado, el cual está dirigido a la obtención predominante de cis compuestos de la fórmula (A)" (Fls. 323 y 324, párrafos último y primero, respectivamente).

Frente a estos argumentos, es importante resaltar que D2 corresponde al documento: "Asymmetric synthesis of optically active 1,3-oxathiolane nucleoside analogues", publicado en el año 1998 y que en la citada publicación no existe el Fl. 1456.

Ahora bien, en lo que respecta al exceso enantiomérico (ee), en D2 se establece que una vez se ha surtido la etapa de oxidación para obtener el sulfóxido de fórmula (4), se presenta una pureza de la mezcla isomérica del 90% en una proporción 82:18 de los diastereómeros *E* y *Z*. Y después de la separación enantiomérica tanto el diastereómero *E* como el *Z* presenta un e.e= 60%, determinado por análisis de ¹H NMR.

De otro lado, en la publicación se recurre a la utilización de trimetilsilil-triflato y trietilamina en la reacción de acoplamiento que se lleva a cabo a una temperatura de 0°C, es decir, el ácido de Lewis y la amina terciaria que utiliza el señor solicitante en la reacción de acoplamiento definida en la cláusula 1 y dentro del rango de temperatura establecido en la cláusula 7 del pliego reivindicatorio modificado (ver folio 331). Sin embargo, no existe intercambio alguno entre el ácido de Lewis y el grupo benzoilo que



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 66105'
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 2061

protege el grupo de la posición C-2, de hecho, en el esquema que se presenta en el FI. 298, el grupo que protege dicho radical es Bz, esto es, un grupo: fenil-carboniloxi-metil, por lo que no hay razón para afirmar que hubo intercambio alguno por el ácido de Lewis trimetilsilil-triflato.

Por otra parte, el proceso definido en D2 permite obtener predominantemente *cis* nucleósidos predominantemente, pero ello no puede ser catalogado como una diferencia con respecto a la materia reivindicada, como quiera que dentro de la memoria descriptiva de la solicitud se ha establecido que el sulfóxido de fórmula B utilizado en la reacción reclamada puede ser un enantiómero individual (como en el caso de D2 en el que se utiliza predominantemente el isómero *cis*) o una mezcla de enantiómeros, e incluso la mezcla racémica (FI. 64, líneas 22 a 24), por lo que en consideración al sustento técnico que acredita la materia reivindicada, es claro que la solicitante contempló la misma posibilidad que en su momento divulgó la publicación D2, lo cual evidencia la falta de altura inventiva del proceso de síntesis reivindicado, toda vez que al partir de un reactivo ópticamente activo y mayoritariamente de configuración *E* existe una mayor probabilidad de obtener un producto con similar configuración óptica.

De otra parte, la solicitante afirma que:

*"En el proceso revelado por D2, el compuesto racémico 2-[(fenilcarboniloxi)metil]1,3-oxatolano (ver compuesto 3) es convertido en el sulfóxido quiral (ver compuesto 4) vía oxidación de Sharpless. La conversión da lugar a una mezcla de pares diastereomérico, es decir un par de isómeros *Z* (tipo *trans*) y un par de isómeros *E* (tipo *cis*), con una proporción *E/Z* de 82:18. Tal como se describe al comienzo de la columna 1456, el par *E* predominantemente tuvo un ee de 60%.*

La reacción posterior de acoplamiento produjo pares diastereoméricos alfa y beta en una proporción de 1:1. Un análisis HPLC ulterior de estos pares: mostró que durante el acoplamiento no se dio racemización en la posición C-2 del sulfóxido (4) 1,3-oxatolano quiral.

*Por lo tanto, para la persona versada en la materia es evidente que cuando D2 se refiere a la desaparición del exceso enantiomérico se relaciona con la pureza óptica del sulfóxido 4 y no con el producto obtenido después del paso de acoplamiento. En otras palabras, el uso del grupo *t*-butildifenil silil conlleva a la formación de sulfóxido racémico. Sin embargo, esta pérdida de exceso enantiomérico durante la formación del sulfóxido quiral no tiene nada que ver con la formación estereoselectiva de nucleósidos de oxatolano (la proporción beta/alfa).*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 66105¹
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 2061

(...)

De hecho, D2 aleja a la persona medianamente versada en la materia del proceso inventivo de la presente invención. En el proceso descrito en D2, la reacción de acoplamiento obtuvo una proporción alfa/beta 1:1 (ver columna izquierda, tercer y quinto párrafos en la página 1456 de D2). D2 no sugiere un proceso en el cual se obtiene predominantemente cis isómeros tal como se define en la presente invención" (Fl. 324, párrafos 2-4 y Fl. 325, párrafo 2).

Contrario a lo afirmado, D2 indica claramente que durante el acoplamiento del sulfóxido quiral con la base (timina o citosina) no hubo racemización⁷ y este hecho se demostró cuando se realizó el análisis de ¹H NMR para los pares obtenidos alfa y beta. Es decir, no hubo pérdida de la pureza enantiomérica con posterioridad a la reacción de acoplamiento de la base con el sulfóxido quiral en el que el isómero más abundante es *E*, porque la reacción partió del par en el que el sulfóxido enantiomérico de tipo *E* era el más abundante, con el único fin de obtener un nucleósido enantioméricamente puro de tipo *E* (cis) sin que hubiese lugar a racemización, por lo que las afirmaciones de la solicitante son contrarias a las conclusiones presentadas en el antecedente (Fl. 299).

En razón a esta circunstancia del proceso, es posible concluir que la pureza enantiomérica del sulfóxido afectó directamente la pureza enantiomérica del nucleósido en la reacción de acoplamiento, situación que se produjo en consideración a la pureza enantiomérica mayoritaria del isómero *E* durante la formación del sulfóxido quiral (4), la que indudablemente tuvo que ver con la formación estereoselectiva del nucleósido cis de oxatolano.

Finalmente, la solicitante manifiesta que:

"En el ordenamiento Pummerer empleado por D2 para la reacción de acoplamiento del sulfóxido con N-acetilcitosina, el centro quiral C-2 no se ve afectado por el grupo protector R2 durante la transformación. Igualmente, en el tratamiento directo de la base con el sulfóxido, D2 confirma que el centro quiral C-2 no se ve afectado por el grupo protector R2. Tal como se indicaba arriba, D2 establece en la columna izquierda, tercer párrafo de la página 1456 que durante la reacción de acoplamiento no ocurrió racemización en la posición C-2 del sulfóxido (4) 1,3-oxatolano quiral. Por lo tanto, los comentarios del Examinador en relación con el grupo protector t-butildifenil silil no son aplicables a la formación estereoselectiva de nucleósidos de oxatolano" (Fls. 324 y 325, párrafos último y primero). 

⁷ Racemización: transformación de un compuesto ópticamente activo en neutro por combinación con su opuesto óptico o por conversión en racémico.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 66105

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 2061

Al respecto, esta Superintendencia encuentra que en ninguno de los ejemplos que ilustran la transformación química en la publicación D2, se contempla un grupo protector R2. De hecho, en la posición C-2 lo que existe es un grupo Bz protector de la estructura oxatolano, que se asegura de que el radical en la citada posición no se vea afectado por efecto de la formación del sulfóxido. Así, una vez obtenido el sulfóxido de fórmula (4), éste se hace reaccionar con una base para lograr su acoplamiento en presencia de TMSOTf y Et₃N sin que este agente TMSOTf cumpla funciones de grupo protector, tal como lo afirma la solicitante.

Así, es evidente que, a partir de las enseñanzas de D2, se anticipan todos los elementos característicos de la primera etapa de reacción reivindicada y se enseña la etapa de desprotección en el ejemplo específico de acoplamiento del sulfóxido quiral (E) con N⁴-acetilcitosina, en el que se redissuelve el soluto obtenido en la reacción de acoplamiento con EtOAc y se lava con NaHCO₃ y se evapora el solvente a presión reducida a fin de obtener el correspondiente nucleósido libre de protección.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "MÉTODO ESTEREOSELECTIVO PARA LA PREPARACIÓN DE ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDO".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Luz Clemencia de Páez, en su calidad de apoderada de Shire Canada Inc, o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 66105
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 2061

ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dada en Bogotá D.C., a los

29 NOV. 2010

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSÉ MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctora
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
Carrera 4 N° 72 - 35
Bogotá D.C.

202068