



AVISO DE NOTIFICACION
CORREO CERTIFICADO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación : 4-2061- -19-0 Fecha: 2010-11-30 08:33:58
Trámite : 11 PATENTEIYII
Evento : 379 FASENACIONALII
Actuación : 432 COMUNICACTOADM
Destinatario : LUZ CLEMENCIA SUAREZ DE PAEZ Folios 1

Señor (a) (es)
LUZ CLEMENCIA SUAREZ DE PAEZ
CARRERA 4 NUMERO 72 - 35
BOGOTA D.C.

Referencia RESOLUCION : 66105
Fecha : 29/11/2010
Expediente : 4-2061
Trámite : 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II
Evento : 379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
Actuación : 432 COMUNICACION ACTO ADMINISTRATIVO

Comedidamente le solicito presentarse a este Despacho ubicado en la Carrera 13 No. 27 - 00 Piso Tercero (3), de la ciudad de Bogotá D.C., dentro del término de cinco (5) días hábiles contados a partir del envío de la presente citación, en horario de 8:00 a.m. a 4:30 p.m. jornada continua, con el fin de notificarle personalmente el contenido de la resolución de la referencia proferida dentro del expediente tramitado con el número de radicación citado en el asunto.

De no hacerse presente en el término indicado anteriormente, la providencia en mención se notificará por edicto, el cual se fijará por el término de diez (10) días en el Centro de Documentación e Información.

Para su comodidad el texto completo de la resolución se encontrará disponible en la página web de la Entidad desde el día hábil siguiente al de su notificación, la cual podrá ser consultada desde un computador con acceso a Internet, en la página www.sic.gov.co, con el número de resolución a través de la opción trámites y servicios - de carácter general transversal - consulta actos administrativos y providencias.

En caso de que se haya notificado, haga caso omiso de este aviso.

Secretaría General

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Al contestar favor indique el número de
radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 3, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel 5880070
Call Center 6513240 . Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No.

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.

373
103

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No.

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 (Fls. 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. *

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⁺, Cu²⁺ o Zn²⁺ 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.

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.

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.

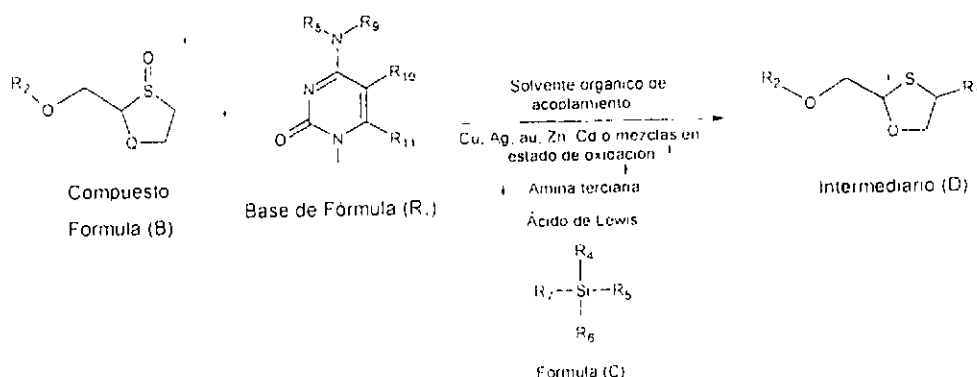
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No.

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 2061

Primer paso:



Donde:

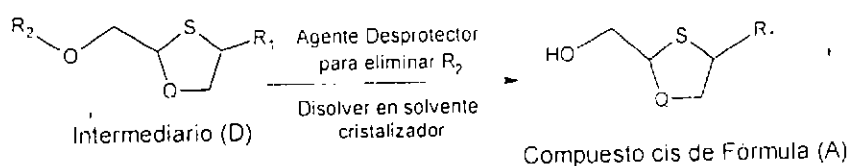
R₁ es una base seleccionado entre N4-alquilo pirimidinas, N4-ácilo pirimidinas, 4-halo-pirimidinas, N4-acetileno pirimidinas, 4-amino y N4 acilo pirimidinas, 4-hidroxiálquil pirimidinas, entre otras.

R₂ es aralquilo C₇₋₁₀ o acilo C₁₋₆

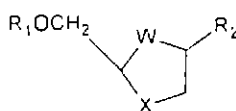
Q es Oxígeno

- 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

378

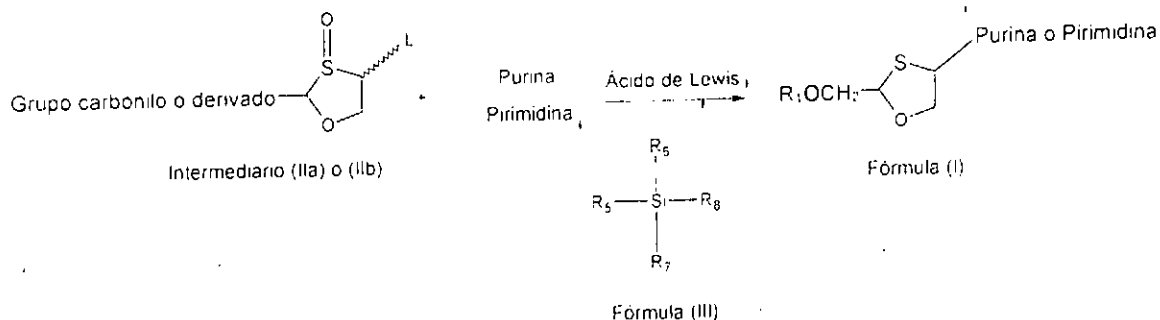
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

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

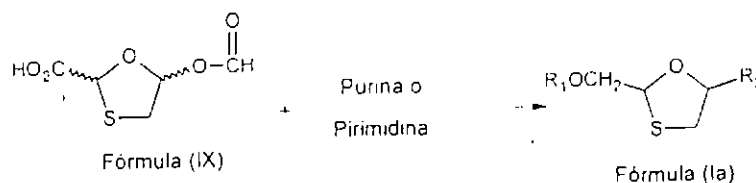
Rad. PCT/04 - 2061

R₁ es hidrógeno o acilo
R₂ 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:
R₁ es hidrógeno o un grupo acilo
R₂ 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.

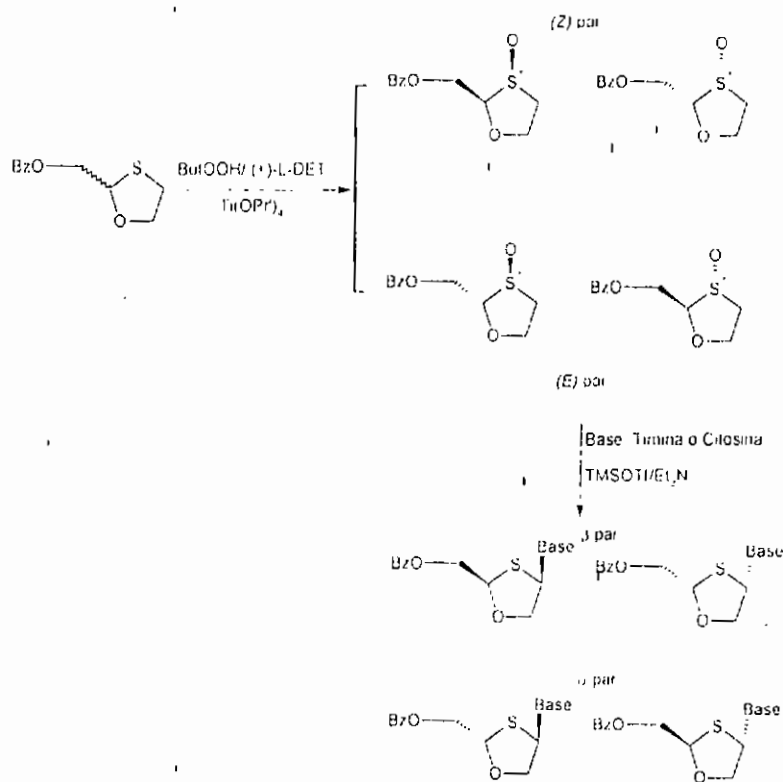
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 379/84
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 rearreglo 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. 11

Por la cual se deniega una patente de invención

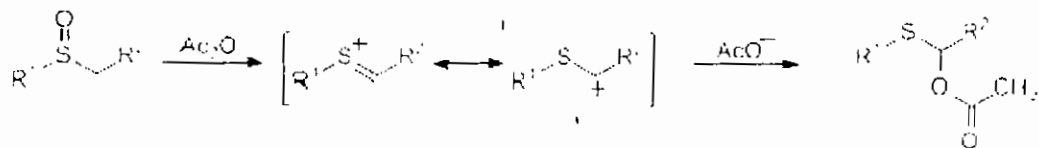
Rad. PCT/04 - 2061

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-oxatiolano (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 o-acyloxythioethers in the presence of acyclic anhydrides. When nucleophiles other than those derived from the anhydride are present, different functionalization is achieved.



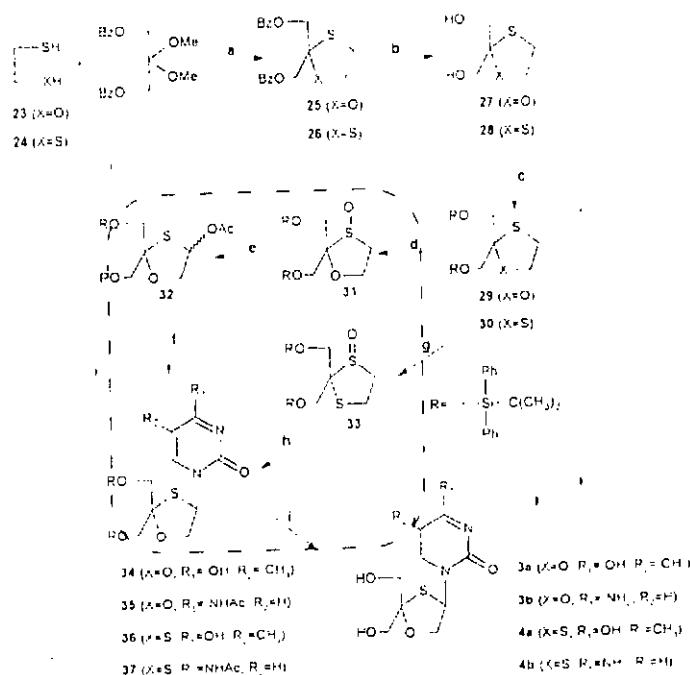
Diastereoselectivity in the preparation of 4-phenyl-4-butanolides: H. Su *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 66, 2603 (1993). Application to vinyl sulfoxides (the additive Pummerer reaction): D. Craig, K. Daniels, *Tetrahedron* 49, 11263 (1993); to oxidative cyclization of C(3) indole derivatives: K. S. 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.
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 15 horas. 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.

392
386

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

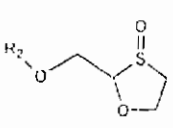
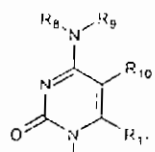
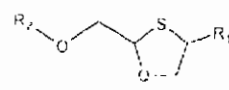
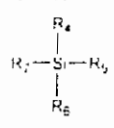
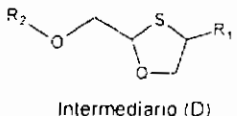
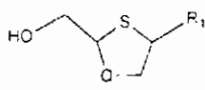
RESOLUCIÓN No.
Por la cual se deniega una patente de invención

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 NaHCO_3 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 oxatiolano, 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 (R ₁)	 Intermediario (D)
	Solvente organico de acoplamiento Cu, Ag, Au, Zn, Cd o mezclas en estado de oxidación Amina terciaria Acido de Lewis  Fórmula (C)		
	Segundo Paso:		
	 Intermediario (D)	Agente Desprotector para eliminar R ₂ Disolver en solvente cristalizador	 Compuesto cis de Fórmula (A)

387
385

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

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

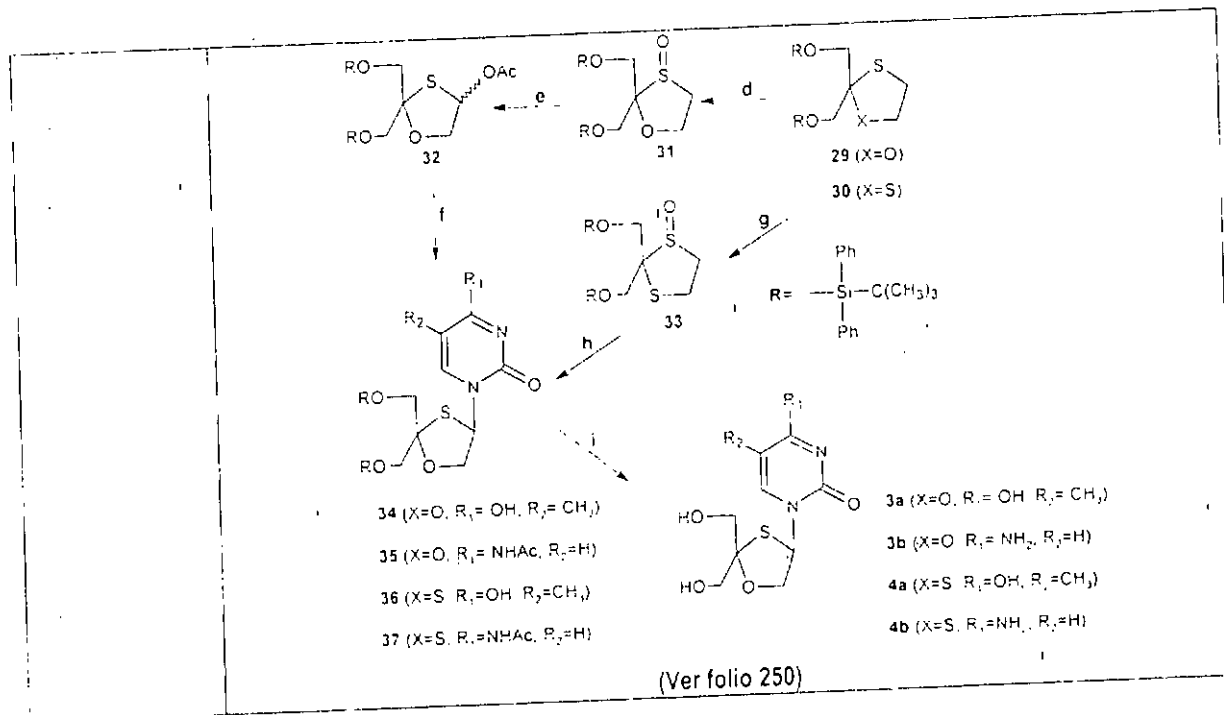
Rad. PCT/04 - 2061

	$R_2 = \text{Benzoilo}$ $R_1 = \text{Base}$ $Q = O$ $R_4, R_5, R_6 = H$ $R_7 = F, Br, I$
D1	Grupo carbonilo o derivado Intermediario (IIa) o (IIb) Purina Purandina Acido de Lewis R_1 R_2 R_3 R_4 R_5 R_6 R_7 $R-OCH_2$ Purina o Purandina Fórmula (II) (Ver folios 188 y 189)
D2	BzO $ButOOH / (+)-L-DET$ $Ti(OPr)_4$ (Z) par BzO BzO (E) par BzO BzO Base: Timina o Citosina ITMSO₂Et₂N β par BzO BzO α par BzO BzO (Ver folio 298)
D3	Formación de carbocationes via reacción de Pummerer

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 5
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.

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 (Et_3N), 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.

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-Bu₄NF 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 NaHCO₃ 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.

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 indicó 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 siliado con el fin de obtener nucleósidos *cis* de oxatiolano.

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.

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 rearrreglo 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. 5

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, terbutil-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. 6

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.

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 rearreglo 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-dithiolanyl nucleosides 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.

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 oxatolano. 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-oxatolano, 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 diastereómeros, 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-oxatolano, reporta un rendimiento del 95% por medio de una reacción de acoplamiento entre bis-trimetilsililuracilo y trans-2-carboxil-5-acetoxi-1,3-oxatolano 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 oxatolano 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 oxatolano 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 benzilo, 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.

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 rearreglo 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 ee= 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.

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 Fl. 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 (Fl. 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) via 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.

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.

396 ~~7416~~
796

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No.

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

747
342
397

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No.

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

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.

02068

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

398 492 399 298
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax: (57-1) 7743

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-002061- -00020-0000

Fecha: 2010-12-29 18:52:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evt: 379 FASENACIONALII
Act. 412 REPOSRESRECU Folios: 33

Señor Superintendente
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COM.
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 412

Referencia : Expediente No. 04002061
Asunto : Solicitud de patente para: **MÉTODO ESTEREOSELECTIVO PARA LA PREPARACIÓN DE ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDO**
Solicitante : SHIRE CANADA INC.
Clase : C07D 409/004, C07D 411/004
Fecha de solicitud : 14 de enero de 2004

I. RECURSO VÍA GUBERNATIVA

Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad **SHIRE CANADA INC.** solicitante de la patente de la referencia, por el presente escrito atentamente manifiesto a usted que debidamente notificada de la Resolución No. **66105** del 29 de noviembre de 2010, interpongo en su contra el recurso de **REPOSICIÓN**, para que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para "**MÉTODO ESTEREOSELECTIVO PARA LA PREPARACIÓN DE ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDO**" a favor de **SHIRE CANADA INC.**

II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACIÓN

La Resolución No. **66105** del 29 de noviembre de 2010, fue notificada mediante edicto No. **22963** desfijado el veintidós (22) de diciembre de dos mil diez (2010), por lo que el término para interponer el recurso de reposición vence el veintinueve (29) de diciembre de dos mil diez (2010). En consecuencia, me encuentro dentro de la oportunidad legal.

III. LA DECISION RECURRIDA

3.1 Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:

3.1.1 Negar el privilegio de patente para la invención "**MÉTODO ESTEREOSELECTIVO PARA LA PREPARACIÓN DE ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDO**"

3.2 En la parte motiva de la providencia, se mencionaron los siguientes fundamentos:

3.2.1 "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) [...] 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 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*-oxatiolano y sus análogos de fórmula (Ia).

3.2.2 "De otro lado, D2 divulga un procedimiento de síntesis asimétrico que permite obtener análogos nucleósidos derivados del núcleo de 1,3-oxatiolano. 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. En la anterioridad también se indica, qué procedimiento experimental permite acoplar un sulfóxido quiral de fórmula (E)-4⁴ con N⁴acetilcitosina.

3.2.3 "Por su parte, D3 revela un método de síntesis para la obtención de 1,3-dioxolanil-1,3-oxatiolanil y 1,3-ditiolanilnucleósidos con sustituyentes 2-hidroximetil a través de la reacción de condensación de dinucleósidos (oxígeno y/o azufre) con 1,3-dibenzoxy-2-propanona metil acetal.

3.2.4 "En consecuencia, el estudiar las enseñanzas que en conjunto revelan las publicaciones del estado del arte [D2 y D3] o [D1 y D3], un técnico medianamente

400
405

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.

IV. OBJETO DEL RECURSO

De acuerdo con los argumentos que expongo a continuación, solicito atentamente a su Despacho lo siguiente:

1. Revocar la Resolución No. **66105** del 29 de noviembre de 2010,.
2. Conceder el privilegio de patente de invención para **"MÉTODO ESTEREOSELECTIVO PARA LA PREPARACIÓN DE ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDO"** a favor de **SHIRE CANADA INC.**

V. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Respetuosamente me permito disentir de lo expuesto por ese Despacho en la Resolución objeto del presente recurso. En particular, nos encontramos en desacuerdo con el análisis de patentabilidad realizado por el Examinador y consideramos que la presente solicitud sí cumple con el requisito de nivel inventivo tal como se demostrará a continuación.

5.1 La presente solicitud sí tiene nivel inventivo

Así entonces, el artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.



401
201

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aportan un salto tecnológico en la regla técnica.

A este respecto manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se decidió negar la patente, con base en la siguiente información:

5.1.1 Consideraciones del Examinador

La patente ha sido denegada, por cuanto el Examinador considera que el proceso reivindicado carece de nivel inventivo en vista de alguna de las siguientes consideraciones:

- La combinación de las enseñanzas de los documentos Caputo et al. (1998) y Woo et al. (1997) [D2 y D3]; o
- La combinación de las enseñanzas de la publicación WO 92/20669 y Woo et al. (1997) [D1 y D3]

Ahora bien, para demostrar el nivel inventivo de la presente solicitud, se tomará como referencia los mismos puntos estudiados por el Examinador, para su mejor referencia:

5.1.2 El problema técnico y la solución técnica que se describen y reivindican en la presente solicitud

Tal como se puede determinar a partir de la lectura de la descripción y del pliego reivindicatorio, la presente solicitud describe y reivindica un proceso estereoselectivo alternativo que emplea un catalizador específico junto con una amina, con el fin de obtener el producto *cis* enriquecido de fórmula (A) con una proporción *cis/trans* mayor a 2:1, utilizando dos pasos específicos de acoplamiento y desprotección.

11

1

- [illegible]

403
403
12

- En el paso 5: remover el auxiliar quiral R_4 por medio de la reducción del *cis* nucleósido de fórmula VII, produciendo así el esteroisómero *cis* de fórmula I

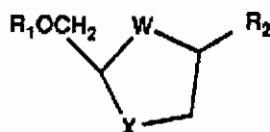
D1 adicionalmente describe que el acoplamiento de la base de purina o pirimidina es **posible debido a la presencia de un grupo saliente** en el compuesto VI, el cual puede ser desplazado en la reacción con la base **con o sin la presencia del ácido de Lewis** (ver página 8, líneas 25 a 28).

Adicionalmente, la definición de "W" permanece igual a lo largo del proceso descrito en D1. Por lo tanto, resulta relevante seleccionar un material de partida apropiado que tenga el mismo átomo en la posición W, tal como sucede con el resultado final y deseado.

De otro lado, la única amina terciaria descrita en D1 es el catalizador de acilación 4-dimetilaminopiridina (ver paso 5 en el esquema 4B, página 31, línea 34). La función de esta amina es **diferente** de la función de la amina terciaria descrita en la reivindicación 1 de la presente solicitud.

Además de lo anterior, se anexa al presente documento el artículo Wang et al. "SYNTHESIS OF OPTICALLY ACTIVE 2',3'-DIDEOXY-3'-OXA-4'-THIO-RIBONUCLEOSIDE ANALOGUES BY TRANSPOSITION OF A LEAVING GROUP ON CHIRAL OXATHIOLANES VIA A REDUCTIVE-OXIDATIVE PROCESS" subrayado, en donde los inventores de D1, revelan la síntesis del compuesto A de conformidad con la invención de D1, obteniéndose una proporción *cis/trans* de 1:1,5.

En resumen, los pasos 4 y 5 del proceso descrito en D1 incluyen: acoplar los compuestos diastereómeros (VI) con una purina o pirimidina sililada en presencia de un ácido de Lewis¹ de fórmula III, produciendo así un compuesto *cis* intermediario (VII) y remover el auxiliar quiral R_4 del intermediario (VII), con el objeto de producir el compuesto de fórmula (I) final y deseado:

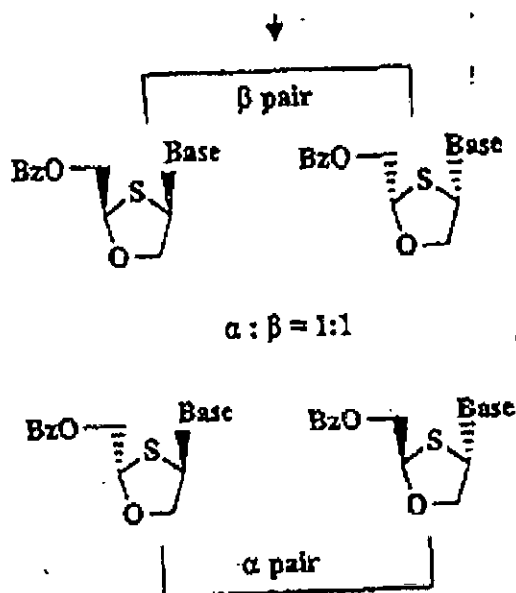


(I)

¹ Contrario a lo que afirma el Examinador en la página 14 de la Resolución, la reacción de acoplamiento descrita en D1 no contiene una amina terciaria tal como trietilamina

405
[Handwritten signature]

El esteroisómero *E* (*trans*) se emplea para la reacción de acoplamiento restante bajo condiciones de reordenamiento *Pummerer*. En este sentido, es relevante mencionar que D2 describe, que al empezar con un esteroisómero *trans*, la reacción de *Pummerer* produce los siguientes pares diastereoméricos alfa y beta:



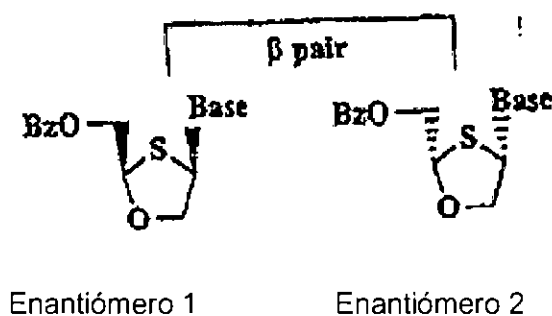
Por lo tanto, el Examinador puede apreciar que:

- El par beta es una mezcla de enantiómeros los cuales son ambos *Z* (*cis*); y
- El par alfa es una mezcla de enantiómeros, los cuales son ambos *E* (*trans*)

Resulta entonces relevante notar que D2 explícitamente señala en el esquema 2 y en la página 299 que el proceso permite obtener **una proporción alfa/beta (*trans/cis*) de 1:1**.

De otro lado, D2 en repetidas ocasiones se refiere a una "síntesis asimétrica". Sin embargo, como puede apreciar el Examinador, D2 **realmente se refiere a la síntesis asimétrica de enantiómeros**. Particularmente, cuando D2 se refiere al enriquecimiento enantiomérico (e.e.) de 60% (ver esquema 2 y página 299) realmente se refiere al e.e. de un enantiómero con respecto al otro enantiómero **dentro del mismo esteroisómero**. Como ejemplo ilustrativo, el e.e. = 60% aplicaría a la proporción entre el enantiómero 1 con respecto al enantiómero 2 dentro del par beta:

406
406



Como puede observar el Examinador, la síntesis asimétrica de los enantiómeros **no** corresponde a la síntesis asimétrica de diastereoisómeros *cis/trans*.

Consecuentemente D2 claramente describe un proceso que produce un compuesto que tiene una proporción *trans:cis* 1:1.

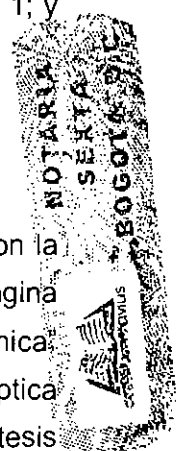
5.1.5 Enseñanzas técnicas del documento D3

D3 describe un proceso para sintetizar 1,3-dioxolanil-, 1,3-oxatolanil- y 1,3-ditolanilnucleósidos racémicos. D3 menciona que el proceso incluye:

- un paso de acoplamiento en cualquiera de dos pasos [ver (g) e (i) en el esquema 1; y (e) y (f) en el esquema 2], o en un solo paso [ver (h) en el esquema 2]; y
- un paso de desprotección [ver (j) en el esquema 1; e (i) en el esquema 2]

Resulta entonces relevante poner de presente que D3 solamente se relaciona con la síntesis de 1,3-dioxolanil-, 1,3-oxatolanil- y 1,3-ditolanilnucleósidos **racémicos** (ver página 1476, primera frase). Tal como puede establecer el Examinador, una "mezcla racémica" corresponde a una mezcla que posee cantidades iguales de enantiómeros con actividad óptica inversa de una molécula quiral y consecuentemente, D3 no se relaciona con la síntesis asimétrica de diastereoisómeros *cis/trans*.

D3 claramente describe un proceso que produce una mezcla racémica (que posee cantidades iguales de enantiómeros con actividad óptica inversa) de compuestos.



407
407

5.1.6 Nivel inventivo del proceso reivindicado frente a D1

En vista de los argumentos incluidos en el numeral 5.1.3 del presente documento, el Examinador puede entonces apreciar que **D1 no provee la solución técnica definida en las reivindicaciones 1 y 22 de la presente solicitud**, la cual conlleva a un proceso estereoselectivo, empleando un catalizador específico y una amina y que resulta en el producto *cis* enriquecido de fórmula (A) con una proporción *cis/trans* mayor a 2:1, utilizando dos pasos específicos de acoplamiento y desprotección.

De hecho, el proceso descrito en D1 requiere la presencia de un grupo saliente, el cual resulta crítico para el paso de acoplamiento. En la página 8, líneas 25 a 28 de D1 se menciona que el acoplamiento con la base purina o pirimidina **es posible debido a la presencia de un grupo saliente** en el compuesto VI, el cual puede ser desplazado en la reacción con la base, **con o sin la presencia del ácido de Lewis**.

Adicionalmente, D1 le exige a la persona medianamente versada en la materia la selección cuidadosa de un material de partida basado en el producto final deseado. En efecto, para el proceso descrito en D1, **la definición de los átomos en la posición W del material de partida es la misma** que para el producto final deseado.

Del mismo modo, D1 exige la presencia del catalizador 4-dimetilaminopiridina, pero no revela o sugiere ninguna otra amina terciaria. Resulta también relevante mencionar que **la función de la amina terciaria 4-dimetilaminopiridina es diferente de la amina terciaria descrita en D1**.

En contraste, el proceso de las reivindicaciones 1 y 22 requiere *inter alia*:

- acoplar el compuesto B (**en donde la posición W correspondiente es S=O**) con una base protegida R1 en un solvente orgánico de acoplamiento en presencia de cantidades catalíticas de metales específicos, **una amina terciaria**, un ácido de Lewis de fórmula G para producir un intermediario D (**en donde la posición W correspondiente es S**); y
- desproteger el intermediario D disuelto, favoreciendo la cristalización del compuesto *cis* final deseado A (**en donde la posición W correspondiente es S**) en presencia de un agente de desprotección

408
408

Una persona medianamente versada en la materia que busca obtener un compuesto de fórmula (A) como el que se describe y reivindica no tomaría como referencia el documento D1, toda vez que D1 **requiere un grupo saliente para que ocurra el paso de acoplamiento y además no revela o sugiere la amina reivindicada, requiriendo adicionalmente un material de partida que tenga el mismo átomo en la posición W tal como en el material final deseado.**

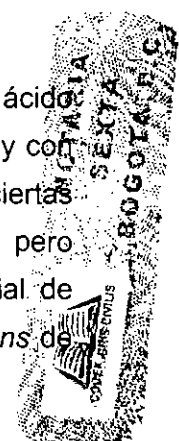
1

En contraste, el proceso reivindicado requiere la presencia de una amina terciaria durante el paso de acoplamiento y no requiere la presencia de un grupo saliente para que ocurra el paso de acoplamiento, así como tampoco requiere un material de partida que tenga el mismo átomo en la posición W, como en el material final deseado.

D1 además no revela o sugiere modificar el proceso allí descrito con la expectativa de resolver el problema técnico objetivo de la presente solicitud y esperando alguna ventaja o mejora. Consecuentemente, se considera que la persona medianamente versada en la materia no adaptaría o modificaría el proceso descrito en D1 para obtener un proceso que produce compuestos de fórmula (A), tal como se define en las reivindicaciones 1 y 22.

Adicionalmente, se considera que la persona medianamente versada en la materia al leer D1 claramente entendería que **dependiendo de los materiales empleados, el proceso allí descrito realmente proveería bajo ciertas circunstancias un compuesto enriquecido *trans***. Esto se describe en el artículo del anexo 1, Wang et al., el cual fue publicado en 1994 y por lo tanto se encontraba disponible para la fecha de presentación de la solicitud.

Wang et al. describe en la página 4740 que emplear TMSOTf como promotor de ácido de Lewis conlleva a los productos de acoplamiento **10 y 14** con un rendimiento del 65% y con una proporción 1:1,5 (*cis/trans*). Este documento también reporta que bajo ciertas circunstancias, el proceso descrito en D1 favorece la producción de compuestos *cis*, pero indicando adicionalmente cuán **impredecible** resulta el proceso y el efecto del material de partida (ver el caso del análogo 5F en donde Wang et al. lograron una proporción *cis/trans* de 1,4:1).



Para conveniencia del Examinador, también se presenta como anexo (ver anexo 5) otra publicación (Jin et al.) la cual reporta los resultados de la síntesis de 3TC (lamivudina).

409
409

Se considera entonces que el documento D1 no resulta una anterioridad relevante capaz de afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

5.1.7 Nivel inventivo del proceso reivindicado frente a D2

En vista de los argumentos presentados en el numeral 5.1.4 del presente documento, el Examinador puede apreciar que **D2 no se relaciona con el mismo problema técnico de la presente invención**: D2 no revela un proceso estereoselectivo para producir predominantemente compuestos *cis* de fórmula (A). De hecho, D2 **solamente se relaciona con un proceso para producir compuestos que tienen una proporción *cis/trans* de 1:1**.

Por lo tanto, **D2 no provee o enseña la solución técnica definida en las reivindicaciones 1 y 22**, la cual conlleva a un proceso estereoselectivo, empleando un catalizador específico y una amina y que resulta en el producto *cis* enriquecido de fórmula (A) con una proporción *cis/trans* mayor a 2:1, utilizando dos pasos específicos de acoplamiento y desprotección. Tal como se indica anteriormente, **D2 sólo se relaciona con un proceso que produce compuestos con una proporción *cis/trans* de 1:1**.

Al parecer, en la evaluación realizada por el Examinador para el nivel inventivo del proceso descrito en las reivindicaciones 1 y 22 de la presente solicitud, se ha enfocado principalmente en la presencia de pasos de "acoplamiento" y "desacoplamiento" en D2. Sin embargo, el Examinador no puede ignorar que el proceso de la presente invención no se reduce a la mera presencia de pasos de "acoplamiento" y "desacoplamiento" sino **con el proceso reivindicado en su conjunto, el cual provee la solución técnica y le permite a la persona medianamente versada en la materia obtener compuestos de fórmula (A) con una proporción *cis/trans* mayores a 2:1**.

Consideramos que una persona medianamente versada en la materia que desea obtener un compuesto de fórmula (A) con una proporción *cis/trans* mayor a 2:1 no tomaría D2 como referencia, por cuanto **D2 no revela o sugiere un compuesto de fórmula (A) con una proporción *cis/trans* mayor a 2:1**.

D2 además no revela o sugiere modificar el proceso allí descrito con la expectativa de resolver el problema técnico objetivo de la presente solicitud y esperando alguna ventaja o mejora. Consecuentemente, se considera que la persona medianamente versada en la materia

no adaptaría o modificaría el proceso descrito en D2 para obtener un proceso que produce compuestos de fórmula (A), tal como se define en las reivindicaciones 1 y 22.

Se considera entonces que el documento D2 tampoco resulta una anterioridad relevante capaz de afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

5.1.8 Nivel inventivo del proceso reivindicado frente a D3

En vista de los argumentos presentados en el numeral 5.1.5 del presente documento, el Examinador puede apreciar que **D2 no se relaciona con el mismo problema técnico de la presente invención**: D3 no revela un proceso estereoselectivo para producir predominantemente compuestos *cis* de fórmula (A). De hecho, **D3 solamente se relaciona con un proceso para producir una mezcla racémica (es decir, cantidades iguales de enantiómeros con actividad óptica inversa⁵)**.

Por lo tanto, **D3 no provee o enseña la solución técnica definida en las reivindicaciones 1 y 22**, la cual conlleva a un proceso estereoselectivo para producir predominantemente compuestos *cis* de fórmula (A), con una proporción *cis/trans* mayor a 2:1, utilizando dos pasos específicos de acoplamiento y desprotección, cada uno con parámetros específicos y empleando compuestos y materiales de partida específicos. Tal como se indica anteriormente, **D3 solamente se relaciona con un proceso para producir una mezcla racémica**.

Al parecer, en la evaluación realizada por el Examinador para el nivel inventivo del proceso descrito en las reivindicaciones 1 y 22 de la presente solicitud, se ha enfocado principalmente en la presencia de pasos de "acoplamiento" y "desacoplamiento" en D2. Sin embargo, el Examinador no puede ignorar que el proceso de la presente invención no se reduce a la mera presencia de pasos de "acoplamiento" y "desacoplamiento" sino **con el proceso reivindicado en su conjunto, el cual provee la solución técnica y le permite a la persona medianamente versada en la materia obtener compuestos de fórmula (A) con una proporción *cis/trans* mayores a 2:1**.

Consideramos que una persona medianamente versada en la materia que desea obtener un compuesto de fórmula (A) con una proporción *cis/trans* mayor a 2:1 no tomaría D3

⁵ Se reitera que los enantiómeros no son estereoisómeros (*cis/trans*) (ver nota al pie 3)

4/11
eff

como referencia, por cuanto **D3 no revela o sugiere un compuesto de fórmula (A) con una proporción *cis/trans* mayor a 2:1.**

D3 además no revela o sugiere modificar el proceso allí descrito con la expectativa de resolver el problema técnico objetivo de la presente solicitud y esperando alguna ventaja o mejora. Consecuentemente, se considera que la persona medianamente versada en la materia no adaptaría o modificaría el proceso descrito en D3 para obtener un proceso que produce compuestos de fórmula (A), tal como se define en las reivindicaciones 1 y 22.

Se considera entonces que el documento D3 tampoco resulta una anterioridad relevante capaz de afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

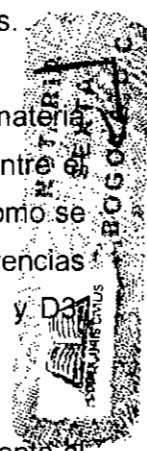
5.1.9 Nivel inventivo del proceso reivindicado frente a la combinación de D2 y D3 ó D1 y D3

En la Resolución acá referenciada, el Examinador combina las enseñanzas de D2 y D3 ó de D1 y D3 afirmando que el proceso reivindicado carece de nivel inventivo. A este respecto, también manifestamos nuestro desacuerdo con el Examinador por las siguientes razones:

En primer lugar, no existe una enseñanza inequívoca en D2 y D3 ó en D1 y D3, respectivamente que lleve a la persona medianamente versada en la materia a combinar las enseñanzas dichos documentos. Como tal, no existe entonces sugerencia o motivación que lleve a la persona medianamente versada en la materia a combinar estos dos documentos.

En segundo lugar, aunque la persona medianamente versada en la materia combine los documentos D2 y D3 ó D1 y D3, encontraría las diferencias técnicas entre el proceso reivindicado y los procesos descritos en **cada uno** de dichos documentos, tal como se demuestra en los numerales anteriores y por lo tanto, también encontraría las diferencias técnicas adicionales que surgen de la **combinación** de los procesos de D2 y D3 ó D1 y D3. Estas diferencias combinadas van más allá del conocimiento medio del técnico.

En tercer lugar, una persona medianamente versada en la materia que se enfrenta al problema técnico de la presente solicitud no hubiese combinado los documentos D2 y D3 ó D1 y D3, toda vez que D3 se relaciona con un proceso para producir **mezclas racémicas**, mientras que D2 se relaciona con un proceso para producir compuestos que tienen una **proporción *cis/trans* 1:1** y D1 se relaciona con un proceso **en donde la presencia de un grupo saliente**



412
AE

en el compuesto inicial es crítica para el paso de acoplamiento con una base purina o pirimidina y en donde la definición de "W" permanece igual durante todo el proceso.

En cuarto lugar, se considera que el campo de artes catalíticas dentro del cual se encuentra el proceso reivindicado en la presente solicitud es conocido por su imprevisibilidad; por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia no podría esperar de manera razonable éxito al combinar porciones seleccionadas de los documentos D2 y D3 ó D1 y D3.

En quinto lugar, no existe ninguna enseñanza en la combinación de los documentos D1 o D3 que guiaran a la persona medianamente versada en la materia al proceso de la presente invención. El uso de catalizador tal como se define en el proceso reivindicado, como una solución para el proceso estereoselectivo no se revela en ninguna de estas anterioridades y tampoco los procesos allí revelados permiten obtener un compuesto (A) enantioméricamente enriquecido con una proporción *cis/trans* mayor a 2:1.

5.2 Reivindicaciones dependientes

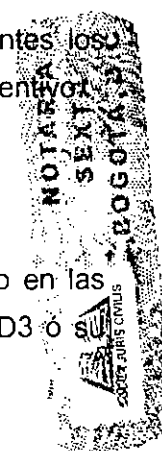
Teniendo en cuenta que las reivindicaciones 2 a 21 y 23 a 26 dependen directa o indirectamente de las reivindicaciones 1 y 22, respectivamente, también incluyen las características técnicas definidas en dichas reivindicaciones independientes y las modalidades preferidas, las cuales diferencian aún más el proceso reivindicado frente a las enseñanzas de D1, D2 y D3 ó su combinación [D2 y D3] ó [D1 y D3].

Por lo tanto, tampoco se considera que para las reivindicaciones dependientes los documentos D1, D2 ó D3 resulten anterioridades válidas capaces de afectar su nivel inventivo.

5.3 Conclusión

En vista de los anteriores argumentos, se considera que el proceso definido en las reivindicaciones 1 a 26 es inventivo frente a cada uno de los documentos D1, D2 y D3 ó combinación [D2 y D3] ó [D1 y D3]. Para resumir:

- El problema técnico planteado en la presente solicitud provee *inter alia* un proceso estereoselectivo para obtener predominantemente compuestos *cis* de fórmula (A);



43
43

- La solución técnica definida en las reivindicaciones 1 a 26, en su conjunto, conlleva a un proceso estereoselectivo que emplea un catalizador específico junto con una amina y resulta en el producto *cis* enriquecido de fórmula (A) con una proporción *cis/trans* mayor a 2:1, utilizando dos pasos específicos de acoplamiento y desprotección;
- La persona medianamente versada en la materia en vista el problema técnico a ser solucionando y habiendo tenido acceso a los documentos D1, D2 y D3 no llegaría a la solución técnica definida en las reivindicaciones 1 a 26

En vista de todo lo anterior, el Examinador apreciará que existen diferencias significativas entre el proceso de la presente invención y cada uno de los documentos D1, D2 y D3, así como en la combinación [D2 y D3] ó [D1 y D3], que no hacen obvio el proceso reivindicado, al ir más allá del conocimiento medio del técnico, constituyendo así el nivel inventivo del proceso reivindicado frente a los documentos citados.

Por lo anterior, consideramos que la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad exigidos por la legislación actual, por lo que atentamente solicitamos en consideración lo siguiente:

VI. PETICIÓN

Por todo lo anterior, solicito a ese Despacho lo siguiente:

- 6.1. Que al considerar las razones precedentes se revoque la decisión contenida en la Resolución No. **66105** del 29 de noviembre de 2010, en cuanto resuelve negar el privilegio de patente de invención.
- 6.2. Que se otorgue el privilegio de patente de invención para: **"MÉTODO ESTEREOSELECTIVO PARA LA PREPARACIÓN DE ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDO"** a favor de **SHIRE CANADA INC.**



414
[Handwritten signature]

VII. NOMBRE Y DIRECCION

El nombre y la dirección del solicitante recurrente son los siguientes:

SHIRE CANADA INC.

2550 Boul,
Alfred-Nobel Bur 500,
Ville St-Laurent,
Québec H4S 2C9,
Canadá

VIII. NOTIFICACIONES

Atentamente manifiesto a usted que recibiré notificaciones en la Secretaria de su Despacho o en mi oficina de abogada situada en la Carrera 4ª. No. 72-35, piso 4º, de esta ciudad de Bogotá, D.C.

IX. ANEXOS

Tal como se indicó anteriormente, se presenta como anexo los siguientes documentos:

9.1 Wang et al. "SYNTHESIS OF OPTICALLY ACTIVE 2',3'-DIDEOXY-3'-OXA-4'-THIO-RIBONUCLEOSIDE ANALOGUES BY *TRANSPOSITION* OF A LEAVING GROUP ON CHIRAL OXATHIOLANES VIA A REDUCTIVE-OXIDATIVE PROCESS" Tetrahedron Letters, Vol. 35, No. 27, pp. 4739-4742, subrayado

9.2 "Stereochemical Specification" 7.1.2, páginas 1 y 2

9.3 Copia de la página 135 de Streiwieser et al. "Introduction to Organic Chemistry", 4th edition, MacMillan publishing company

9.4 "Stereochemical Specification" 7.1.1, páginas 1 a 3

[Vertical stamp: COPIA DE LA SECRETARIA DE JUSTICIA CIVIL]
[Diagonal stamp: COPIA DE LA SECRETARIA DE JUSTICIA CIVIL]

CÁVELIER

ABOGADOS

415
415

9.5 Kin et al. "DIASTEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF THE POTENT ANTIVIRAL AGENT (-)-
2'-DEOXY-3'-THIACYTIDINE AND ITS ENANTIOMER". J. Org. Chem. 1995, 60, 2621-2623

Señor Superintendente,

Luiz Clemencia de Páez

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-14056-847-001-1

COLO-16516-845-001-4

COLO-14056-841-001-7

JMS\JMS\ID-184650\WPC16516

No. M-2010-184650\JMS





Pergamon

Tetrahedron Letters, Vol. 35, No. 27, pp. 4739-4742, 1994
 Elsevier Science Ltd
 Printed in Great Britain
 0040-4039/94 \$7.00+0.00

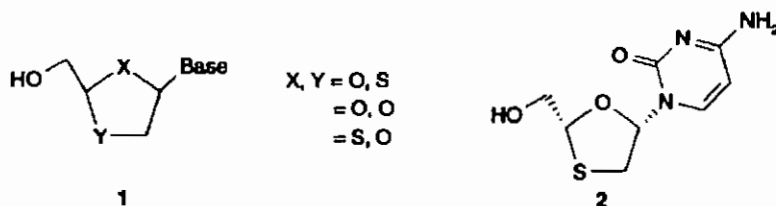
0040-4039(94)00923-6

Synthesis of Optically Active 2',3'-Dideoxy-3'-oxa-4'-thio-ribonucleoside Analogues by Transposition of a Leaving Group on Chiral Oxathiolanes via a Reductive-oxidative Process

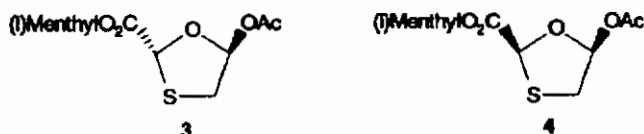
Wei Wang, Haolun Jin* and Tarek S. Mansour
 Biochem Therapeutic Inc., 275 Armand-Frappier Blvd.
 Laval, Quebec, Canada H7V 4A7

Abstract: The synthesis of chiral nucleoside analogues with a unique structural feature is reported. The strategy is based on a reductive-oxidative process to complete the transposition of the leaving group in chiral oxathiolanes with known configuration.

The antiviral nucleoside analogues containing more than one heteroatoms in the sugar ring (**1**) are a unique class of compounds that were first reported by Belleau et al.¹ An outstanding clinical candidate emerged from these compounds is β -L-(-)-2'-deoxy-3'-thiacytidine (**2**, Lamivudine, 3TCTM)², which is currently undergoing clinical evaluation for anti-HIV^{2a} and HBV activities.^{2b} Interestingly, this compound showed much lower cytotoxicity than its antipode the D-enantiomer although both are almost equipotent against the replication of HIV-1 and -2 *in vitro*. In order to clarify the structure-activity relationships in this class of nucleoside analogues, especially in relation to their absolute configurations, a program was initiated to obtain the compounds represented by **1** in enantiomerically pure form.³ The synthesis of racemates in one particular class of these nucleoside analogues (1, X, Y = S, O; base = natural bases) has been reported from this laboratory and the active analogue BCH-371 (base = adenine) has been resolved into its two enantiomers by chiral HPLC,⁴ but the tentative assignment of absolute configurations was hypothetically based on enantioselectivity of adenosine deaminase towards one enantiomer. Here, we wish to report convergent asymmetric synthesis of cytosine, 5-fluorocytosine and adenine nucleoside analogues in this series of hetero-substituted nucleoside analogues.



The main challenge in this synthesis was the preparation of the chiral 2,4-disubstituted-1,3-oxathiolane sugar surrogate with a proper leaving group at C-4 for further coupling reactions. During the synthetic studies⁵ of 3TCTM (**2**), we prepared in good yield the chiral oxathiolanes having an acetoxy group at C-5 (**3** and **4**). The transposition of the leaving group from C-5 to C-4 on the oxathiolane was clearly an attractive approach in view of the fact that the configurations at C-2 were known and those starting material were accessible in pure form.

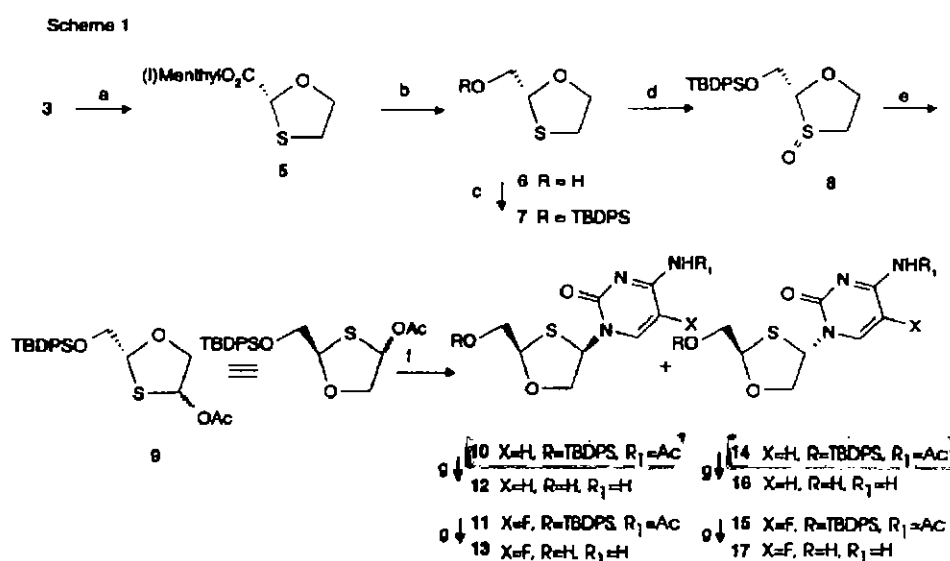


There are abundant examples of reductive replacement of an acetoxy group by hydrogen. One such method is the reduction by triethylsilane in the presence of a Lewis acid catalyst.⁶ Indeed, we were delighted

412
417

to discover that this transformation could be completed smoothly by treating 3 in neat triethylsilane with trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (TMSOTf) at room temperature (scheme 1). It is worth mentioning that the use of dichloromethane as solvent for the reduction resulted in appreciable epimerization at C-2. The oxathiolane 5 was further reduced with sodium borohydride in ethanol to alcohol 6.⁷ Protection of hydroxyl group with t-butyl diphenylsilyl chloride and imidazole furnished compound 7 in excellent yield.

The oxathiolane 7 was then subjected to oxidation with m-chloroperoxybenzoic acid (MCPBA) to yield a diastereomeric mixture of sulfoxides 8 which underwent Pummerer rearrangement readily in acetic anhydride in the presence of tetra-n-butylammonium acetate⁴ to afford the desired oxathiolane 9 as a mixture of cis and trans isomers.

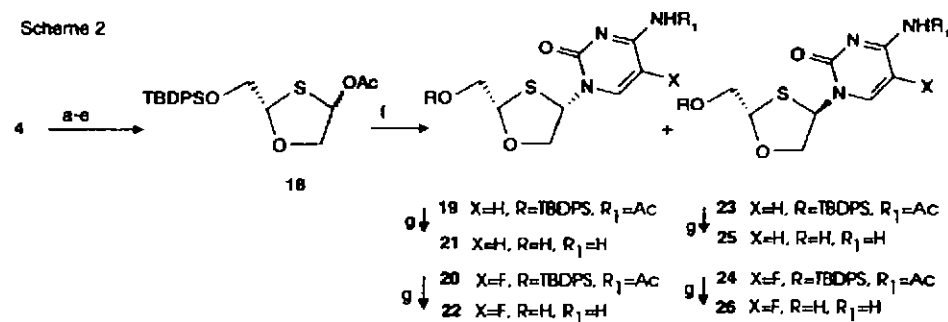


a: Et_3SiH (neat), TMSOTf, 82-86%; b: NaBH_4 , EtOH, MeOH, 85-91%; c: TBDPSCl, Im, THF, 90-94%; d: MCPBA, CH_2Cl_2 , 89-94%; e: $(\text{n-Bu})_4\text{NOAc}$, Ac_2O , 120°C , 51-61%; f: persilylated N-acetylcytosine or persilylated N-acetyl-5-fluorocytosine, TMSOTf, DCE, reflux, 55-78%; g: TBAF, HOAc, THF, K_2CO_3 , MeOH, 81-89%.

With the acetoxy group properly transposed to C-4, the stage is set for the coupling with nucleobases (scheme 1). Subjection of acetoxy oxathiolane 9 to the brief reaction with silylated N-acetylcytosine in refluxing 1,2-dichloroethane for 30 min. using TMSOTf as a Lewis acid promoter gave the coupling products 10 and 14 in 65% yield and 1:1.5 ratio respectively as indicated by ^1H NMR.⁸ Separation of cis/trans mixture by preparative TLC followed by deprotection gave the final products 12 and 16. The preservation of original chirality at C-2 was confirmed by chiral HPLC analysis.⁹ Persilylated N-acetyl-5-fluorocytosine also reacted with acetoxy oxathiolane 9 under the same condition to give a mixture of 11 and 15 (71%, 1.4:1 ratio as indicated by NMR⁷) which was further converted to nucleoside analogues 13 and 17 after separation and deprotection.

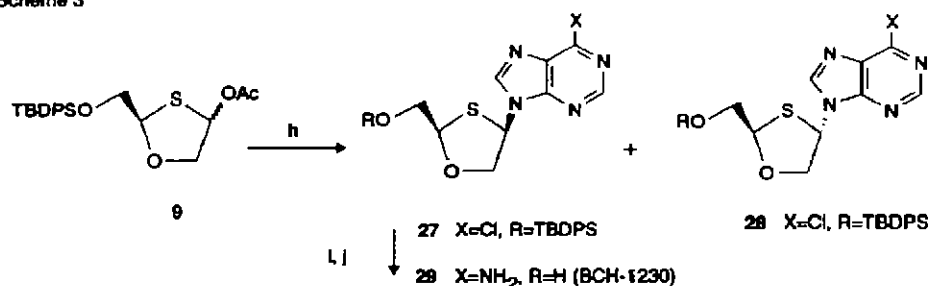
The same reaction sequence was performed to transform the chiral oxathiolane 4 to nucleosides 21, 22, 25, 26 (scheme 2).

Scheme 2



a-g: see Scheme 1

Scheme 3

h: silylated 6-chloropurine, TMSOTf, DCE, reflux, 67%; i: TBAF, HOAc, THF, 91%; j: NH₃, MeOH, 81%

This synthetic method has also been applied to determining unequivocally the absolute configuration of chiral 2',3'-dideoxy-3'-oxa-4'-thio-ribonucleoside analogue **29** (BCH-1230), the enantiomer that has been preferably deaminated by adenosine deaminase from the corresponding racemic mixture.⁴ Reaction of acetoxymethyl oxathiolane **9** with silylated 6-chloropurine in the presence of TMSOTf gave a mixture of cis and trans isomer (**27** and **28**) which was subjected to chromatographic separation. The pure cis compound **27** was desilylated followed by heating with saturated ethanolic ammonia in a sealed vessel to give the adenosine analogue **29**. The correlation of the specific optical rotation between the synthetic product **29** and the sample separated by chiral HPLC further confirmed the C2 R configuration of BCH-1230 which contains the "natural" D-sugar prototype and has been preferably deaminated by the adenosine deaminase during the enzyme catalyzed reaction.

In summary, we report the first synthesis of optically active 2',3'-dideoxy-3'-oxa-4'-thio-ribonucleosides starting from sugar precursors with known absolute configuration by transposition of a leaving group via a reductive-oxidative process without serious epimerization. We believe that this synthetic method provides an accessibility to this class of nucleoside analogues in chiral forms for biological evaluation.¹⁰

Acknowledgement:

We thank Dr. H. L. Allan Tse for the helpful discussion and suggestion, and are indebted to the Glaxo Group Research Ltd., U.K. for providing us with the chiral compounds **3** and **4** and HPLC group of Biochem for chiral HPLC analysis. Drs. John W. Gillard and Gervais Dionne are acknowledged for their encouragement.

419
419

Reference and footnotes:

1. a) Belleau, B.; Dixit, D.; Nguyen-Ba, N.; and Kraus, J.-L.; *Abstracts of Papers, Fifth International Conference on AIDS, Montreal, Canada, 1989*, Abstract No. T.C.01, p.515; b) Mansour, T. S.; Belleau, B.; Bednarski, K.; Breining, T.; Brown, W. L.; Cimpola, A.; DiMarco, M.; Dixit, D. M.; Evans, C. A.; Jin, J.; Kraus, J.L.; Lafleur, D.; Lee, N.; Nguyen-Ba, N.; Siddiqui, M. A.; Tse, H. L. A.; Zacharie, B. Heteroatom substituted 2',3'-dideoxynucleoside analogues as anti-infective agent; Bentley, P. H. and Ponsfond, R. eds. Royal Society of Chemistry, Cambridge, Great Britain, :336-347, 1993.
2. For first report on 3TCTM and anti-HIV activities see a) Coates, J. A. V.; Cammack, N.; Jenkinson, H. J.; Mutton, I. M.; Pearson, B. A.; Storer, R.; Cameron, J. M.; and Penn, C. R. *Antimicrob. Agent Chemother.* 1992, 36, 733. For anti-HBV activities see b) Doong, S.-L.; Tsai, C.-H.; Schinazi, R. F.; Liotta, D. C.; and Cheng, Y.-C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, 88, 8495.
3. For the synthesis and antiviral activities of active dioxolane nucleoside analogues see a) Belleau, B.; Evans, C. A.; Tse, H. L. A.; Jin, H.; Dixit, D. M.; and Mansour, T. S. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 6949. b) Siddiqui, M. A.; Brown, W. L.; Nguyen-Ba, N.; Dixit, D. M.; Mansour, T. S.; Hooker, E.; Viner, K. C.; Cameron, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1993, 3, 1554; c) Kim, H. O.; Schinazi, R. F.; Nampalli, S.; Shanmuganathan, K.; Cannon, D. L.; Alves, A. J.; Jeong, L. S.; Beach, J.W.; Chu, C. K. *J. Med. Chem.* 1993, 36, 30
4. Belleau, B.; Brasili, L.; Chan, L.; DiMarco, M. P.; Zacharie, B.; Nguyen-Ba, N.; Jenkinson, H. J.; Coates, J. A. V.; and Cameron, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1993, 3, 1723.
5. Mansour, T. S.; Tse, H. L. A.; Jin, H.; Siddiqui, M. A. Patent application. U.S. 07-703,379
6. Bennek, J. A.; and Gray, G. R. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 892 and the references cited therein.
7. The ^1H NMR of Mosher's ester of compound 6 indicated the existance of about 5-6% 2S enantiomer which was consistant with both the extent of epimerization caused in the reduction of 3 and the chiral HPLC analysis of final product (see note 9). This suggests that step (a) of Scheme 1 was the only step responsible for this partial racemization.
8. The coupling reaction was very sluggish at room temperature. For silicon Lewis acid catalysed glycosylation see: Vorbruggen, H.; Krolkewicz, K.; and Bennua, B. *Chem. Ber.* 1981, 114, 1234; For the racemization caused by Ti (IV) and Sn (IV) Lewis acids promoted glycosylation see Jin, H.; Tse, H. L. A.; Evans, C. A.; Mansour, T. S.; Beels, C. M.; Ravenscroft, P.; Humber, D. C.; Jones, M. F.; Payne, J. J. and Ransay, M. V. J. *Tetrahedron: Assymetry*, 1993, 4, 211 and the references cited.
9. All the final products showed the same spectral data as those of racemate (see reference 4). Some selected chiral HPLC analysis (CYCLOBOND 1 RSP column) and specific optical rotation: 16: 89% e.e., $[\alpha]_D^{25} +190.2^\circ$ (c 0.62, MeOH); 25: 93% e.e., $[\alpha]_D^{25} -195.4^\circ$ (c 0.79, MeOH); 21: 81% e.e., $[\alpha]_D^{25} -86.5^\circ$ (c 0.57, MeOH), the sample for specific rotation was obtained by chiral HPLC seperation (100% by HPLC); the partial racemization at C2 center was caused during reduction (scheme 2, step a) by using CH_2Cl_2 as a co-solvent. 22: 89% e.e., $[\alpha]_D^{25} +75.7^\circ$ (c 0.56, MeOH); 29: $[\alpha]_D^{25} -49.6^\circ$ (c 0.25, MeOH) [lit.⁴ $[\alpha]_D^{25} -51.3^\circ$ (c 1.0, MeOH)].
10. The preliminary results of anti-HIV tests indicated that analogues 12, 13, 21, 22 showed activities and the detail will be published in due course.

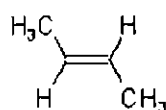
(Received in USA 10 March 1994; revised 3 May 1994; accepted 6 May 1994)

Stereochemical Specification

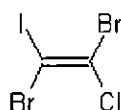
R-7.1.2 The *E/Z* Convention

In names of compounds, steric relationships around one or more double bonds can be designated by the stereodescriptors *Z* and/or *E*, assigned as follows. The sequence-rule-preferred atom or group (see R-7.2.1) attached to one of a doubly bonded pair of atoms is compared with the sequence-rule-preferred atom or group attached to the other of that doubly bonded pair of atoms; if the selected atoms are on the same side of the reference plane (see R-7.1.1) the italic capital letter *Z* is used as the stereodescriptor; if the selected atoms are on opposite sides, the italic capital letter *E* is used as the stereodescriptor. These stereodescriptors, placed in parentheses followed by a hyphen, normally precede the whole name; if the molecule contains several double bonds, then each stereodescriptor is immediately preceded by the lower or less primed locant of the relevant double bond.

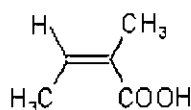
Examples to R-7.1.2



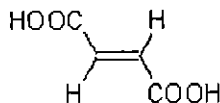
(*E*)-But-2-ene



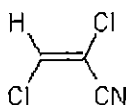
(*Z*)-1,2-Dibromo-1-chloro-2-iodoethene
(By the sequence rule, Br is preferred to Cl, but I to Br).



(*Z*)-2-Methylbut-2-enoic acid



(*E*)-But-2-enedioic acid
Fumaric acid (the stereochemistry is implied in this trivial name)



(*E*)-2,3-Dichloroacrylonitrile

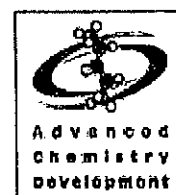
This Systematic Name
Was Generated in
1.2 Seconds—
and It's Correct

methyl (11β,12α,15β)-15-
(((2*Z*)-3-(((2,6-dideoxy-3-*C*-
methyl-3-*O*-methyl-β-*L*-
ribo-hexopyranosyl)oxy)methyl)-
-4-methylpent-2-en-2-yl)oxy)-
-3,11,12-trihydroxy-2,16-dioxo-
13,20-epoxypicras-3-en-21-oate

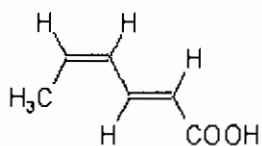
Click to inquire about
your own copy.

ACD/Name

The Standard for
Nomenclature Software
Worldwide



ACD/Labs



(2E,4Z)-Hexa-2,4-dienoic acid

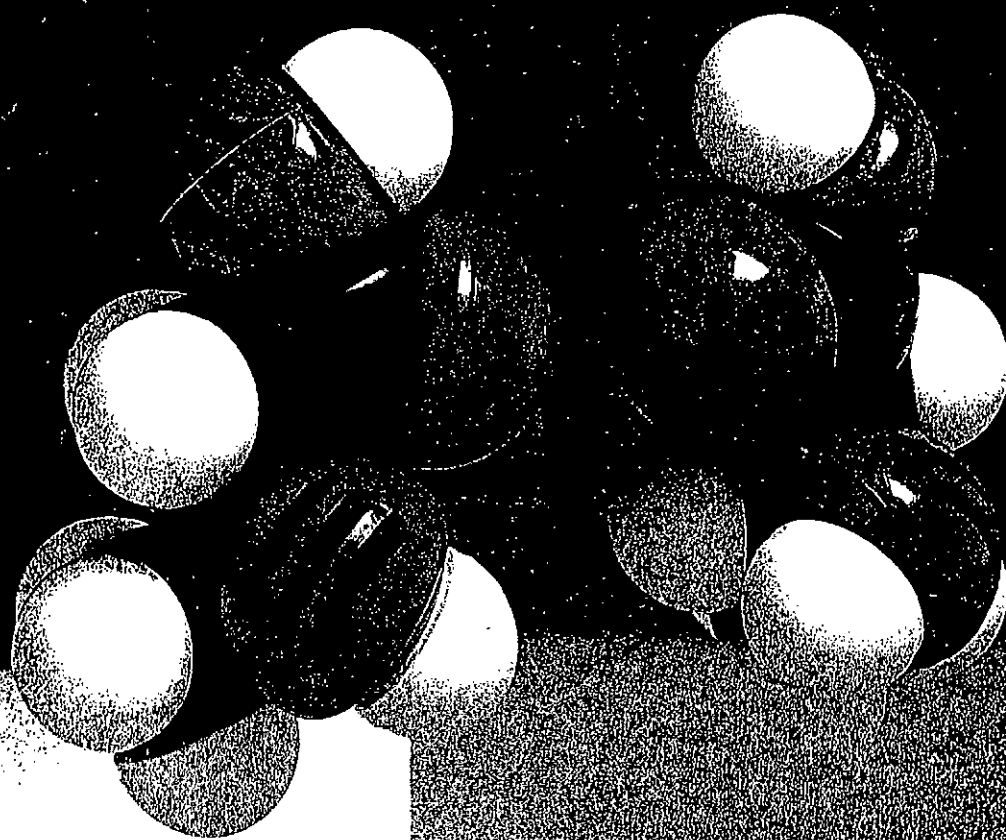


This HTML reproduction is as close as possible to the published version [see IUPAC, Commission on Nomenclature of Organic Chemistry, *A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds (Recommendations 1993)*, 1993, Blackwell Scientific publications, Copyright 1993 IUPAC]. If you need to cite these rules please quote this reference as their source.

Published with permission of the IUPAC by Advanced Chemistry Development, Inc., www.acdlabs.com, +1(416)368-3435 tel, +1(416)368-5596 fax. For comments or suggestions please contact webmaster@acdlabs.com

INTRODUCTION TO ORGANIC CHEMISTRY

F O U R T H E D I T I O N



Andrew Streitwieser
Clayton H. Heathcock
Edward M. Kosower

473
473

Editor: Paul F. Corey
Production Supervisor: Elisabeth H. Belfer
Production Manager: Pamela Kennedy Oborski
Text and Cover Designer: Sheree L. Goodman
Cover photograph: © Richard Megna/Fundamental Photographs
Photo Researcher: Chris Migdol

This book was set in Times Roman and Goudy Old Style by York Graphic Services, Inc., printed and bound by Von Hoffmann Press. The cover was printed by Von Hoffmann Press.

Copyright © 1992 by Macmillan Publishing Company, a division of Macmillan, Inc.

Printed in the United States of America

All rights reserved. No part of this book may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from the Publisher.

Earlier editions, copyright © 1985, 1976, and 1981 by Macmillan Publishing Company. Selected illustrations have been reprinted from *Orbital and Electron Density Diagrams: An Application of Computer Graphics*, by Andrew Streitwieser, Jr., and Peter H. Owens, copyright © 1973 by Macmillan Publishing Company.

Macmillan Publishing Company
866 Third Avenue, New York, New York, 10022

Macmillan Publishing Company is part of the Maxwell Communication Group of Companies.

Maxwell Macmillan Canada, Inc.
1200 Eglinton Avenue East
Suite 200
Don Mills, Ontario M3C 3N1

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

Streitwieser, Andrew (date)

Introduction to organic chemistry.—4th ed. / Andrew Streitwieser, Clayton H. Heathcock, Edward M. Kosower.

p. cm.

Includes index.

ISBN 0-02-418170-6

I. Chemistry, Organic. I. Heathcock, Clayton H. II. Kosower, Edward M. III. Title.

QD251.2.S76 1992

547—dc20

91-33039

CIP

Printing: 1 2 3 4 5 6 7 8 Year: 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1

424
424

equal amounts of two pure enantiomers. Racemization may also result from chemical interconversion; we shall see many examples of this in future chapters. We have already encountered one racemization process in Section 7.1, the interconversion of the two enantiomeric gauche forms of butane by rotation about the central carbon-carbon bond.



Highlight 7.3

A racemic mixture is formed by physically mixing equal amounts of two enantiomers or by a physical or chemical process that equilibrates the two.

7.5 Compounds Containing More Than One Stereocenter: Diastereomers

If a molecule has more than one stereocenter, the number of possible stereoisomers is correspondingly larger. Consider 2-chloro-3-iodobutane as an example. There are four isomers, which are depicted in Figure 7.9. Of the four stereoisomeric 2-chloro-3-iodobutanes, two pairs bear an enantiomeric relationship to one another. The $2R,3R$ and $2S,3S$ compounds are one enantiomeric pair, and the $2R,3S$ and $2S,3R$ compounds are another enantiomeric pair. As with the other enantiomeric pairs previously discussed, the $2R,3R$ and $2S,3S$ compounds have identical boiling points, melting points, densities, solubilities, and spectra. They cause the plane of polarized light to rotate to the same degree but in opposite directions; one is dextrorotatory, and the other is levorotatory. A similar correspondence in physical properties is observed for the $2R,3S$ and $2S,3R$ compounds.

Compounds that are stereoisomers of one another, but are not enantiomers, are called **diastereomers** and are said to have a **diastereomeric** relationship. The stereoisomeric relationships for a compound having two unlike stereocenters are summarized in schematic form in Figure 7.10.

In general, the maximum number of possible stereoisomers for a compound having n stereocenters is given by 2^n . Thus, for a compound with one stereocenter, there are $2^1 = 2$ stereoisomers. For a compound with two stereocenters, there can be as many as $2^2 = 4$ stereoisomers. In some cases, there are fewer than the maximum number of possible

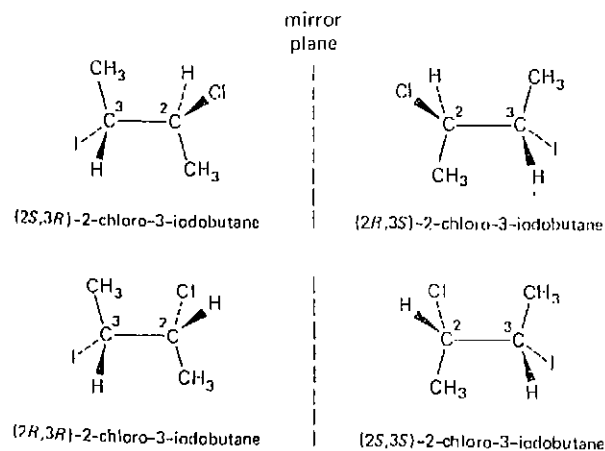


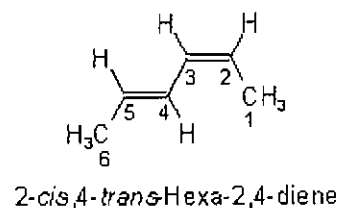
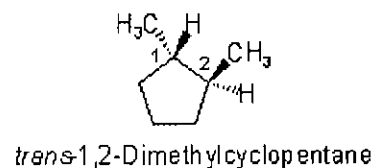
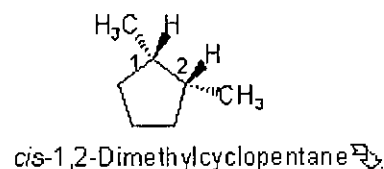
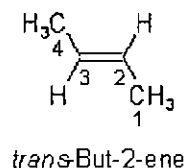
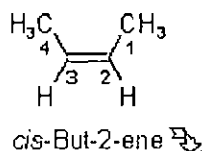
FIGURE 7.9 Stereoisomers of 2-chloro-3-iodobutane.

Stereochemical Specification

R-7.1.1 *cis* and *trans* Isomers

Atoms or groups are called *cis* or *trans* to one another when they project respectively on the same or on opposite sides of a reference plane identifiable as common among stereoisomers. The compounds in which such relations occur are termed *cis/trans*-isomers. For doubly bonded atoms, the reference plane contains these atoms and is perpendicular to the plane containing the doubly bonded atoms and the atoms directly attached to them. For cyclic compounds, the reference plane is that in which the ring skeleton lies or to which it approximates. When alternative numberings of a ring or ring system are possible, that numbering is chosen which gives a *cis* attachment at the first point of difference.

Examples to R-7.1.1



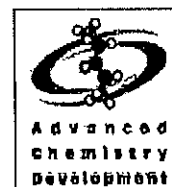
This Systematic Name
Was Generated in
1.2 Seconds—
and It's Correct

methyl (11 β ,12 α ,15 β)-15-
[[[(2Z)-3-[[[(2,6-dideoxy-3-C-
methyl-3-O-methyl- β -L-
ribo-hexopyranosyl)oxy]methyl]-
-4-methylpent-2-enyl]oxy]-
-3,11,12-trihydroxy-2,16-dioxo-
13,20-epoxypicras-3-en-21-oate

Click to inquire about
your own copy.

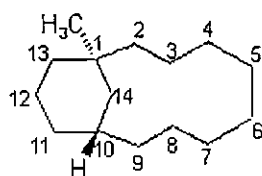
ACD/Name

The Standard for
Nomenclature Software
Worldwide

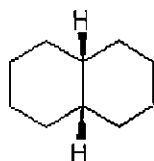


ACD/Labs

426
476



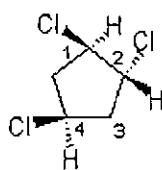
1-methyl-*trans*-bicyclo[8.3.1]tetradecane



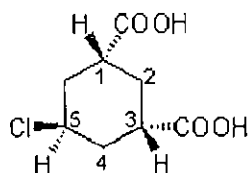
cis-Decahydronaphthalene

When one substituent and one hydrogen atom are attached at each of more than two positions of a monocycle, the steric relations of the substituents are expressed by adding *r* (for reference substituent) followed by a hyphen and the locant of another substituent, thus expressing its relationship to the reference substituent.

Examples to R-7.1.1



r-1,*t*-2,*c*-4-Trichlorocyclopentane

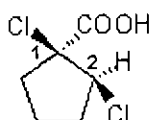


t-5-Chlorocyclohexane-*r*-1,*c*-3-dicarboxylic acid

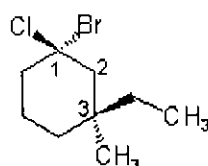
When two different substituents are attached at the same position of a monocycle, then the lowest-numbered substituent named as a suffix is selected as reference group. If none of the substituents is named as a suffix, then that substituent of the pair of substituents having the lowest number, and which is preferred by the sequence rule (see R-7.2.1), is chosen as the reference group. The relationship of the sequence-rule-preferred substituent at geminally substituted positions, relative to the reference group, is cited as *c*- or *t*-, as appropriate.

Examples to R-7.1.1

477
428



1,2-Dichlorocyclopentane-*r*-1-carboxylic acid



r-1-Bromo-1-chloro-1-ethyl-3-methylcyclohexane

Next:

Convention



This HTML reproduction is as close as possible to the published version [see IUPAC, Commission on Nomenclature of Organic Chemistry, *A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds (Recommendations 1993)*, 1993, Blackwell Scientific publications, Copyright 1993 IUPAC]. If you need to cite these rules please quote this reference as their source.

Published with permission of the IUPAC by Advanced Chemistry Development, Inc., www.acdlabs.com, +1(416)368-3435 tel, +1(416)368-5596 fax. For comments or suggestions please contact webmaster@acdlabs.com

Diastereoselective Synthesis of the Potent Antiviral Agent (-)-2'-Deoxy-3'-thiacytidine and Its Enantiomer

Haolun Jin, M. Arshad Siddiqui, Colleen A. Evans,
H. L. Allan Tse,* and Tarek S. Mansour

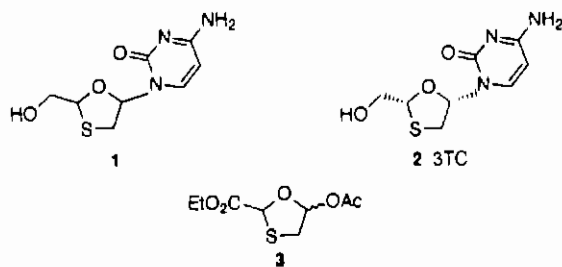
BioChem Therapeutic, Inc., 275 Armand-Frappier Blvd.
Laval, Quebec, H7V 4A7 Canada

Michael D. Goodyear, Paul Ravenscroft, and
Christopher D. Beels

Glaxo Research and Development Ltd.,
Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, U.K.

Received August 24, 1994 (Revised Manuscript Received
February 6, 1995)

The discovery of the potent anti-human immunodeficiency virus (HIV) properties of 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT) has stimulated intensive efforts in the field of nucleosides and eventually led to the development of other anti-HIV nucleoside therapeutic agents such as 2',3'-dideoxycytidine (ddC), 2',3'-dideoxyinosine (ddI), and the recently approved drug 3'-deoxy-2',3'-didehydrothymidine (d4T). Sometime ago, Soudeyns *et al.* disclosed a structurally novel potent anti-HIV dideoxy nucleoside analog BCH-189¹ (**1**) in which the methylene group at the 3'-position of the ribose ring is replaced by a sulfur atom. Subsequent extensive studies demonstrated that one enantiomer of BCH-189, namely (-)-2'-deoxy-3'-thiacytidine (3TC, lamivudine, **2**), is highly selective in vitro against HIV-1, HIV-2, and hepatitis B virus (HBV).^{2,3} Currently, this compound is in the advanced stages of clinical evaluation for the treatment of both diseases. Recent clinical trials also demonstrated that 3TC in combination with AZT has a significant effect in controlling the progression of AIDS in patients.⁴ Moreover, a concurrent trial of compound **2** on HBV patients showed nearly complete suppression of viral replication.⁶ Critical clinical evaluation of the therapeutic potential of **2** requires that a large amount of material be readily accessible which translates into efficient synthetic protocols for its preparation.



In an earlier report, Choi *et al.*⁶ have described a highly β -selective N-glycosylation procedure which was applied efficiently to the synthesis of BCH-189. This procedure

was based on in situ complexation of an oxathiolane sugar moiety with stannic chloride. Subsequent independent attempts by Beach *et al.*⁷ and Humber *et al.*⁸ to synthesize **2** by exploiting this method led to some unexpected results. Indeed, the key glycosylation step of enantiomerically pure oxathiolane sugar moieties proceeded highly stereoselectively. Nevertheless, the major nucleoside product obtained was found to be optically inactive. Interestingly, replacement of stannic chloride with trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (TMSOTf)⁹ or iodotrimethylsilane (TMSI)⁸ as the Lewis acid promotor afforded a mixture of the cis and trans nucleosides which were optically active. Recently a number of enzymatic processes have been developed to generate 3TC from BCH-189. For example, cytidine deaminase derived from *E. coli* was found to selectively deaminate the (+) enantiomer of **1** to the corresponding uracil nucleoside which was readily separated from **2**.¹⁰ 5'-Nucleotidase isolated from *Crotalus atrox* venom was utilized for the hydrolysis of the 5'-monophosphate derivative of **1**.^{10,11} Furthermore, enantioselective hydrolysis of the 5'-butyrate ester of **1** using lipases has also been reported.¹² In this paper, we wish to report a practical and efficient synthesis of the clinically important nucleoside 3TC (**2**) based on a novel diastereoselective N-glycosylation reaction.

At the planning stage of our synthesis, we recognized that there were two major obstacles that one has to surmount: (1) efficient preparation of the chiral oxathiolane sugar moiety and (2) a stereoselective N-glycosylation process that is compatible with enantiomerically pure substrate. Initially, we focused our effort on developing diastereoselective routes for the preparation of BCH-189 that do not require the use of metal salts. It was then discovered that coupling of an isomeric mixture (trans: cis ~2:1) of the oxathiolane **3** with persilylated cytosine using TMSI as the promotor proceeded stereoselectively to give the cis nucleoside (>15:1 cis:trans). Fractional recrystallization of the crude product mixture provided the major product which was converted to BCH-189 in excellent overall yield by a simple hydride reduction. To investigate the feasibility of adopting this route to synthesize compound **2**, enantiomerically pure oxathi-

(3) (a) Doong, S.-L.; Tsai, C.-H.; Schinazi, R. F.; Liotta, D. C.; Cheng, Y.-C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1991**, *88*, 8495-8499. (b) Chang, C.-N.; Doong, S.-L.; Zhou, J. H.; Beach, J. W.; Jeong, L. S.; Chu, C. K.; Tsai, C.-H.; Cheng, Y.-C. *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 13938-13942.

(4) Katlama, C. Presented at the 2nd International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, Scotland, Nov 1994.

(5) Dienstag, J. L. Presented at the 2nd Annual Antivirals: Genetic Approaches and Clinical Developments, Washington, D.C., Nov 1994.

(6) (a) Choi, W.-B.; Wilson, L. J.; Yeola, S.; Liotta, D. C.; Schinazi, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9377-9379. (b) Choi, W.-B.; Yeola, S.; Liotta, D. C.; Schinazi, R. F.; Painter, G. R.; Davis, M.; St. Clair, M.; Furman, P. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 693-696.

(7) Beach, J. W.; Jeong, L. S.; Alves, A. J.; Pohl, D.; Kim, H. O.; Chang, C.-N.; Doong, S.-L.; Schinazi, R. F.; Cheng, Y.-L.; Chu, C. K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2217-2219.

(8) Humber, D. C.; Jones, M. F.; Payne, J. J.; Ramsay, M. V. J.; Zacharie, B.; Jin, H.; Siddiqui, M. A.; Evans, C. A.; Tse, H. L. A.; Mansour, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *32*, 4625-4628.

(9) Vorbruggen, H.; Krolkewicz, K.; Bennua, B. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 1234-1242.

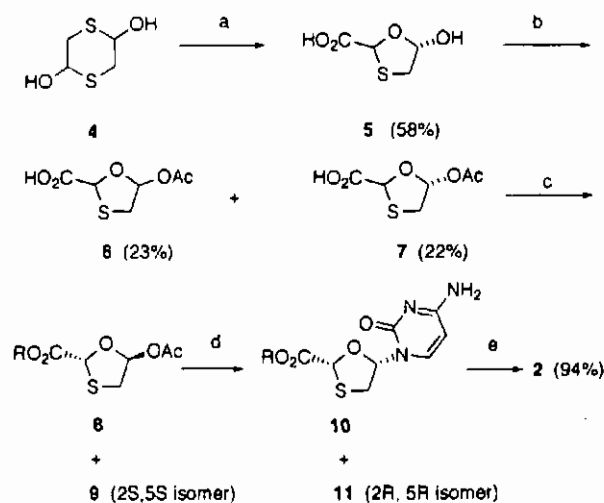
(10) Determination of the absolute configuration of 3TC acquired by enzymatic resolution has been reported previously, see: Storer, R. R.; Clemens, I. R.; Lamont, B.; Noble, S. A.; Williamsom, C.; Belleau, B. *Nucleosides Nucleotides* **1993**, *12*, 225-236.

(11) The stereochemistries of compounds **2** and **8** were confirmed by a single crystal X-ray crystallography study performed by the structural chemistry group at Glaxo Group Research, U.K. The data on **2** has been reported in ref 10.

(12) Hoong, L. K.; Strange, L. E.; Liotta, D. C.; Koszalka, G. W.; Burns, C. L.; Schinazi, R. F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5583-5585.

(1) Soudeyns, H.; Yao, X.-J.; Gao, Q.; Belleau, B.; Kraus, J.-L.; Nguyen-Ba, N.; Spira, B.; Wainberg, M. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1991**, *35*, 1386-1390.

(2) For the antiviral properties of the enantiomers of BCH-189 (obtained by chiral HPLC separation) see: (a) Coates, J. A. V.; Cammack, N.; Jenkinson, H. J.; Mutton, I. M.; Pearson, B. A.; Storer, R.; Cameron, J. M.; Penn, C. R. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 202-205. (b) Coates, J. A. V.; Cammack, N.; Jenkinson, H. J.; Jowett, A. J.; Jowett, M. I.; Pearson, B. A.; Penn, C. R.; Rause, P. L.; Viner, K. C.; Cameron, J. M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 733-739.

Scheme 1^a

^a R = (-)-L-menthyl: (a) glyoxylic acid hydrate, *t*-BuOMe, reflux; (b) (i) Ac₂O, MeSO₃H; (ii) recrystallization; (c) (i) (-)-L-menthol, DCC, DMAP, CH₂Cl₂; (ii) recrystallization; (d) (TBDMS)₂-cytosine, TMSI, CH₂Cl₂; (e) LiAlH₄, THF.

olane sugar was required. It was decided that the most straightforward way of generating the optically pure glycosyl donor would be by chemical resolution. After substantial experimentation, a short synthetic sequence was developed for the preparation of the key intermediate 8 (Scheme 1).

Reaction of glyoxylic acid monohydrate and 4 in refluxing *tert*-butyl methyl ether under azeotropic condition gave the trans hydroxy acid 5 in 58% yield. Treatment of 5 with acetic anhydride in the presence of a catalytic amount of methanesulfonic acid provided a 1:2 mixture (¹H NMR) of the *cis*- (6) and *trans*-acetoxy acid (7) (combined yield 83%). The trans isomer 7 was isolated as white crystals from this mixture by fractional recrystallization from benzene (22% based on a single isomer). After extensive effort, we found that resolution of compound 7 could be achieved readily *via* its menthyl ester derivatives. Reaction of compound 7 with L-menthol afforded a 1:1 diastereomeric mixture of the corresponding esters 8 and 9 in quantitative yield. Spectroscopic and chiral HPLC analyses¹³ confirmed the absence of any *cis* isomer. Low temperature (-78 °C) recrystallization of this mixture from petroleum ether (40–60 °C) containing a minimum amount of diethyl ether provided compound 8 (46% based on one enantiomer). The absolute configuration of 8 [(1*R*,2*S*,5*R*)-menthyl 5(*R*)-acetoxy-1,3-oxathiolane-2(*R*)-carboxylate] was unequivocally established by single crystal X-ray crystallography.¹¹ With this compound available, the initial objective of preparing a chiral oxathiolane sugar suitable for the synthesis was accomplished and the stage was set for the crucial glycosylation step. Subjection of the acetoxy ester 8 to reaction with persilylated cytosine in dichloromethane in the presence of TMSI (1.1 equiv) afforded the expected *cis* and *trans* nucleosides in 75% yield. Analysis of the coupling products revealed that it was a 23:1 mixture of the *cis* (10) and *trans* (11) isomers. More importantly, it was evident from the ¹H NMR

spectrum that the nucleosides formed were enantiomerically pure. The desired product 10 was readily obtained in pure form by recrystallization of this mixture from EtOAc/hexanes containing a small amount of MeOH. Finally, reduction of compound 10 with LiAlH₄ in THF provided 3TC (>98% ee based on chiral HPLC).^{2a,10} The physical data derived from this material were in total agreement with those reported previously.^{8,10} Additionally, we have also synthesized the (+) enantiomer of BCH-189 in an identical manner from (1*S*,2*R*,5*S*)-menthyl 5(*S*)-acetoxy-1,3-oxathiolane-2(*S*)-carboxylate which was obtained by resolving acetoxy acid 7 with D-menthol.

There are a few interesting features of this synthesis that we would like to point out. The high stereoselectivity of the N-glycosylation reaction involving 3 or 8 was observed only when TMSI was used as the promoter. Utilization of traditional-metal containing Lewis acids such as SnCl₄ or TiCl₄ did not give any nucleoside products. Interestingly, TMSI-mediated coupling of a chiral oxathiolane sugar possessing a protected hydroxymethyl substituent at the 2-position with persilylated cytosine was nonstereoselective.^{7,8} Thus, it appears that the carbonyl moiety at the C-2 position is playing an important role in effecting the observed stereoselectivity. Since we have synthesized BCH-189 by employing the same reaction sequence depicted in Scheme 1 using an isomeric mixtures (*trans*:*cis* ~ 2:1) of the oxathiolane 3 with high stereoselectivity (*cis*:*trans* > 15:1), it would seem that the geometric configuration at the anomeric center of 3 is unimportant in determining the stereochemical outcome of the glycosylation. At this point, we do not have sufficient data to determine whether the glycosylation occurred *via* the intermediacy of an oxonium ion or an anomeric iodide species.

In conclusion, we have presented the first diastereoselective synthesis of the clinically important compound 3TC and its (+) enantiomer based on a novel stereoselective N-glycosylation reaction using inexpensive starting materials and without recourse to tedious chromatographic separation of isomers. Although 3TC has been produced by enzymatic resolution of BCH-189^{3,10,12} which was prepared stereoselectively, the overall efficiency is low as compared to our synthetic sequence. Moreover, our approach to the potent antiviral agent (+) BCH-189² is much more efficient as compared to those previously reported which utilized naturally occurring sugars as starting materials.^{14,15} Currently, studies on this mechanistically intriguing glycosylation process regarding its scope and limitations, as well as its mechanistic aspects, are being conducted. We are particularly interested in the possibility of applying this synthetic approach to the preparation of furanose-derived 2',3'-dideoxy nucleosides. The results of these investigations will be reported in due course.

Experimental Section

General Methods. All reagents were of commercial quality (Aldrich). Compound 4 was purchased from Wacker-Chemie GMBH FRG. Both L- and D-menthol were bought from Lancaster. Solvents used in reactions were dried and distilled before use according to standard procedures. Solvents used in extractions and recrystallizations were of reagent grade and used as received. The ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded using a

(13) An HPLC method for the determination of the isomeric purity of this compound has been established: Siddiqui, M. A.; Jin, H.; Evans, C. A.; DiMarco, M. P.; Tse, H. L. A.; Mansour, T. S. *Chirality* 1994, 6, 156.

(14) Chu, C. K.; Beach, J. W.; Jeong, L. S.; Choi, B. G.; Comer, F. I.; Alves, A. J.; Schinazi, R. F.; *J. Org. Chem.* 1991, 56, 6503–6505.

(15) Jeong, L. S.; Alves, A. J.; Carrigan, S. W.; Kim, H. O.; Beach, J. W.; Chu, C. K. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 395.

470
480

Varian Gemini 300 spectrometer. The melting points were determined on a Buchi SMP-20 apparatus and were uncorrected. The optical rotation readings were obtained on a Autopol III automatic polarimeter made by Rudolph Research. Chiral HPLC analyses were performed on Pirkle β -Gem I (4.6 $\times$ 250 mm) and Cyclobond I Ac (4.6 $\times$ 250 mm) columns.

trans-5-Hydroxy-1,3-oxathiolane-2-carboxylic Acid (5). A suspension of dithiane-1,4-diol (4, 82.70 g, 0.54 mol) and glyoxylic acid monohydrate (100.0 g, 1.09 mol) in *tert*-butyl methyl ether (1.1 L) was stirred under a blanket of nitrogen and heated to reflux under Dean-Stark conditions. The reflux was continued for 8 h during which time 15.3 mL (0.85 mol) of water was collected. The slightly turbid mixture was filtered, and the solvent was distilled at atmospheric pressure until a volume of 600 mL remained. Cyclohexane (340 mL) was added, and the solution was cooled to 5 °C, seeded, and allowed to stir and crystallize. The suspension was stirred at 0–5 °C for 2 h. The product was isolated by filtration, washed with 100 mL of *tert*-butyl methyl ether–cyclohexane (2:1), and dried overnight *in vacuo* at room temperature (94.44 g); mp 94–95 °C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.85 (d of d, 1H, *J* = 2.4, 10.5 Hz), 3.13 (d of d, 1H, *J* = 4.3, 10.5 Hz), 5.47 (s, 1H), 5.84 (br s, 1H), 6.95 (d, 1H, *J* = 4.7 Hz). Anal. Calcd for C₄H₆O₃S: C, 32.00; H, 4.02; S, 21.36. Found: C, 32.15; H, 4.06; S, 21.50.

cis-5-Acetoxy-1,3-oxathiolane-2-carboxylic Acid (6) and trans-5-Acetoxy-1,3-oxathiolane-2-carboxylic Acid (7). One drop of concentrated H₂SO₄ was added to a stirred solution of *trans*-5-hydroxy-oxathiolane-2-carboxylic acid (5, 7.0 g, 46.7 mmol) in glacial acetic acid (40 mL) and acetic anhydride (15 mL, 15.9 mmol) at ambient temperature. The resultant clear solution was stirred for 1 h and then poured onto crushed ice and brine (20 mL). This mixture was extracted with CH₂Cl₂ (100 mL), and the combined extract was dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure to give 8.5 g (95%) of a light yellow syrup which consisted of compound 6 and 7 in a 1:2 ratio. This mixture was dissolved in benzene (20 mL) and was left standing overnight during which time white crystals were formed that were collected by filtration and dried under vacuum to give 2 g (22%) of *trans*-5-acetoxy-1,3-oxathiolane-2-carboxylic acid (7); mp 111–112 °C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.03 (s, 3H), 3.21 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz), 3.32 (d of d, 1H, *J* = 3.0, 12.0 Hz), 5.65 (s, 1H), 6.65 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz); ¹³C NMR (DMSO) δ 20.91, 36.51, 78.86, 99.15, 169.36, 170.04. Anal. Calcd for C₆H₈O₅S·H₂O: C, 33.97; H, 5.70. Found: C, 33.91; H, 5.69.

The mother liquor was concentrated under reduced pressure and then was redissolved in ether (20 mL). This solution was left standing at room temperature overnight, and the *cis*-acid 6 slowly crystallized out and was collected by filtration and dried *in vacuo* to afford *cis*-5-acetoxy-1,3-oxathiolane-2-carboxylic acid (6) (2.1 g, 23%); m.p. 111–112 °C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.96 (s, 3H), 3.25–3.33 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.69 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz); ¹³C NMR (DMSO) δ 21.00, 37.16, 79.57, 98.58, 169.36, 170.69. Anal. Calcd for C₆H₈O₅S·H₂O: C, 33.97; H, 5.70. Found: C, 33.93; H, 5.64.

(1*R*,2*S*,5*R*)-Menthyl 5(R)-Acetoxy-1,3-oxathiolane-2(R)-carboxylate (8). A solution of dicyclohexylcarbodiimide (1.362 g, 6.6 mmol) in dichloromethane (5 mL) was added to a 50 mL round bottom flask containing a solution of *trans*-5-acetoxy-1,3-oxathiolane-2-carboxylic acid (7, 1.16 g, 6.04 mmol), (1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-menthol (1.038 g, 6.60 mmol), and 4-(dimethylamino)pyridine (75 mg, 0.62 mmol) in dichloromethane (10 mL) at 0 °C. The resulting white slurry was stirred at room temperature for 3 h at which time methanol (0.2 mL) and glacial acetic acid (0.2 mL) were added. After being stirred for 10 min, the reaction mixture was diluted with hexanes (25 mL), filtered through Celite, and concentrated. The crude product thus obtained was redissolved in hexanes (25 mL), filtered through Celite, and concentrated to provide 1.98 g (100%) of (1*R*,2*S*,5*R*)-menthyl 5(R)-acetoxy-1,3-oxathiolane-2(R)-carboxylate and (1*R*,2*S*,5*R*)-menthyl 5(S)-acetoxy-1,3-oxathiolane-2(S)-carboxylate. This mixture of diastereoisomers was dissolved in petroleum ether (40–60 °C) containing a minimum amount of diethyl ether and was cooled in a dry ice–acetone bath. A white solid precipitate was

formed which was collected (620 mg) immediately by suction filtration. This material was recrystallized again under the same conditions to yield 450 mg of compound 8 as a crystalline white solid; mp 105–106 °C; [α]_D²⁰ –60° (c 0.51, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.77 (d, 3H, *J* = 7 Hz), 0.91 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz), 0.92 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz), 0.86–2.06 (m, 9H), 2.10 (s, 3H), 3.16 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz), 3.44 (d of d, 1H, *J* = 4.0, 12.0 Hz), 4.74 (d of t, 1H, *J* = 5.0, 12.0 Hz), 5.63 (s, 1H), 6.79 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 16.16, 20.74, 21.11, 21.97, 23.29, 26.08, 31.38, 34.13, 37.24, 40.62, 47.07, 76.11, 79.97, 99.78, 168.60, 169.68. Anal. Calcd for C₁₈H₂₈O₅S: C, 58.16; H, 7.93; S, 9.70. Found: C, 57.85; H, 8.08; S, 9.49.

(1*R*,2*S*,5*R*)-Menthyl 5(S)-Cytosin-1'-yl-1,3-oxathiolane-2(R)-carboxylate (10). *tert*-Butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (1.1 mL, 4.79 mmol) was added to a suspension of cytosine (0.27 g, 2.5 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) containing 2,4,6-collidine (0.65 mL, 4.92 mmol) at room temperature. The resultant mixture was stirred for 15 min, and a clear solution was produced. A solution of (1*R*,2*S*,5*R*)-menthyl 5(R)-acetoxy-1,3-oxathiolane-2(R)-carboxylate (8, 0.66 g, 1.99 mmol) in methylene chloride (1.5 mL) was added to the mixture, and stirring was continued for 5 min. Iodotrimethylsilane (0.31 mL, 2.18 mmol) was introduced dropwise, and a white precipitate was produced when the addition was completed. The reaction mixture was allowed to stir for 18 h. The reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ (10 mL) and CH₂Cl₂ (30 mL). The organic layer was separated and washed with brine (2 $\times$ 10 mL). The solvent was removed *in vacuo* to give a viscous oil which was suspended in diethyl ether (30 mL). To this suspension was added a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (20 mL) with vigorous stirring. A white precipitate appeared, and the resultant suspension was diluted with hexanes (10 mL). The precipitate was collected by filtration to give 0.57 g (75%) of a white solid. The ¹H NMR spectrum of this material indicated that it was a mixture of the *cis*- and *trans*-diastereoisomers of the expected nucleoside in a 23:1 ratio. To obtain compound 10, this mixture was recrystallized from EtOAc–hexanes and a small amount of MeOH: [α]_D²⁰ –144° (c 1.02, CHCl₃); mp 219 °C dec; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.76 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz), 0.85–0.94 (m, 6H), 1.02–1.10 (m, 2H), 1.42–2.06 (m, 7H), 3.14 (d of d, 1H, *J* = 6.6, 12.1 Hz), 3.54 (d of d, 1H, *J* = 4.7, 12.1 Hz), 4.72–4.78 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.99 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 8.43 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz); ¹³C (CDCl₃) δ 16.1, 20.7, 21.9, 23.2, 26.4, 31.4, 34.0, 36.3, 40.7, 47.1, 76.7, 78.4, 90.3, 94.6, 141.8, 155.4, 165.6, 169.8. Anal. Calcd for C₁₈H₂₇N₃O₄S: C, 56.67; H, 7.13; N, 11.01; S, 8.41. Found: C, 56.84; H, 7.24; N, 11.22; S, 8.70.

2(R)-(Hydroxymethyl)-5(S)-cytosin-1'-yl-1,3-oxathiolane (2, 3TC). A solution of (1*R*,2*S*,5*R*)-menthyl 5(S)-cytosin-1'-yl-1,3-oxathiolane-2(R)-carboxylate (10, 67 mg, 0.18 mmol) in THF (1 mL) was slowly added to a stirred suspension of lithium aluminum hydride (19 mg, 0.5 mmol) in THF (2 mL) at ambient temperature under an argon atmosphere. Stirring was continued for 30 min. The reaction was quenched with methanol (3 mL), followed by the addition of silica gel (5 g). The resultant slurry was stirred for 30 min and then was transferred to a short column packed with Celite and silica gel and was eluted with a 1:1:1 mixture of EtOAc–hexane–methanol (50 mL). The eluate was concentrated and subjected to silica gel column chromatography (EtOAc–hexane–methanol, 1:1:1) to give a gummy solid. This solid was dried azeotropically with toluene to give 38 mg (94%) of the desired product. This material was further purified by recrystallization from EtOAc–MeOH to give a crystalline white solid: [α]_D²⁰ –135° (c 1.01, MeOH); mp 158–160 °C; ¹H NMR (CD₃OD) δ 3.05 (d of d, 1H, *J* = 4.3, 11.9 Hz), 3.42 (d of d, 1H, *J* = 5.3, 11.9 Hz), 3.76–3.89 (m, 2H), 5.19–5.21 (m, 1H), 5.81 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 6.20–6.23 (m, 1H), 7.01–7.16 (br m, 2H, exchangeable), 7.98 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz); ¹³C (CD₃OD) δ 38.5, 64.1, 88.0, 88.9, 95.7, 142.8, 157.9, 167.7. Anal. Calcd for C₈H₁₁N₃O₃S: C, 41.91; H, 4.84; N, 18.33; S, 13.99. Found: C, 41.72; H, 4.90; N, 18.35; S, 13.91.

JO941469D

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Exp. N° 04-02061

En respuesta al recurso de reposición al concepto técnico N° 3774, se conceptúa lo siguiente:

1. Documentos estudiados:

Se tuvo en cuenta el recurso de reposición de los folios 398-430, el capítulo descriptivo de los folios 42-79 y el capítulo reivindicatorio presentado en los folios 285-291

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: "Método estereoselectivo para la preparación de análogos de nucleósido".

Según las reivindicaciones 1-40 se refiere a un procedimiento estereoselectivo para formar *cis* compuestos de fórmula (A) que comprende: 1) el acoplamiento de un compuesto sulfóxido de fórmula (B) con una base protegida R1 en un solvente orgánico bajo la presencia de Cu, Ag, Au, Zn Cd, una amina terciaria y un ácido de Lewis de fórmula (C) y, 2) desproteger el compuesto intermedio D por cristalización en un solvente que favorece la formación del compuesto *cis*.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de procedimientos alternativos de para la síntesis de nucleósidos

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona el procedimiento de la presente solicitud que evita el paso de resolución final de la mezcla.

- Clasificación Internacional de Patentes C 07 D 409/04

3. Respuesta a los argumentos del solicitante

3.1. El señor recurrente afirma lo siguiente respecto al nivel inventivo: "...el proceso reivindicado permite la obtención de nucleósidos de fórmula (A)...con un menor número de pasos y mayor eficiencia...en donde el proceso comprende únicamente dos pasos: uno de acoplamiento y otro de cristalización-desprotección...D1 describe un proceso...en el paso 2 acoplar el compuesto V con un grupo saliente....resolver químicamente el isómero *cis* con un auxiliar quiral R4...acoplar...con una purina sililada en presencia de ácido de Lewis...Remover el auxiliar quiral...La función de esta amina es diferente de la...descrita ...de acuerdo con lo anterior, el documento D1 claramente revela un proceso en donde la

432
432

presencia del grupo saliente en el compuesto inicial es crítica...D2...produce una mezcla diastereomérica de pares...D2 explícitamente señala en el esquema 2 y en la página 299 que el proceso permite obtener una proporción...(tran/cis)...de 1:1....D3 describe un proceso ...que...incluye: un paso de acoplamiento...y...un paso de desprotección...D3 claramente describe un proceso que produce una mezcla racémica...D1 no prove la solución técnica definida en...la presente solicitud...una persona...no tomaría como referencia el documento D1, toda vez que D1 requiere un grupo saliente...en contraste el proceso reivindicado requiere de una amina terciaria en al paso de acoplamiento y no requiere la presencia de un grupo saliente...D2 se relaciona con un proceso para producir compuestos que tienen una proporción cis/trans de 1:1...el examinador...se ha enfocado en la presencia de pasos de acoplamiento y desacoplamiento en D2....D3 solamente se relaciona con un proceso para producir una mezcla racémica..." (folios 401-411)

Se le aclara al solicitante que, efectivamente, de la manera como explica las diferencias técnicas, el procedimiento es nuevo, pues ninguno de los documentos citados revela un procedimiento que no incluya un paso de resolución de la mezcla cis-trans en alguno de sus pasos de síntesis que es la parte novedosa del proceso reivindicado, el cual solamente tiene los pasos de acoplamiento y cristalización para obtener los compuestos cis de derivados de nucleósido. Al analizar las anterioridades por separado, se aprecia que el proceso reivindicado no es sugerido por ninguno de los documentos D1 a D4, ya que todos incluyen la separación final (por cromatografía o enzimática), haciendo que el procedimiento reivindicado sea inventivo frente a las enseñanzas del estado del arte.

3.2. El solicitante continua: "...aunque la persona medianamente versada en la materia combinase los documentos D2 y D3 o D1 y D3, toda vez que D3 se relaciona con mezclas recémicas...D2 se relaciona con un proceso para producir compuestos que tiene una proporción cis/trans 1:1 y D1 se relaciona con un proceso en donde la presencia de un grupo saliente...es crítica...Se considera que el campo de artes catalíticas...es conocido por su imprevisibilidad, por lo tanto...no podría esperar de manera razonable éxito al combinar porciones seleccionadas de D2 y D3 o D1 o D3...el uso del catalizador ...no se revela en ninguna de estas anterioridades...tampoco se considera que para las reivindicaciones dependientes los documentos D1, D2 o D3 resultan anerioridades válidas...Por lo anterior, consideramos que la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad..." (folios 411-413)

Respecto a este punto, el solicitante tiene razón respecto a la combinación D3 con D2, debido a que D3 requiere un paso final de resolución de mezcla cis/trans para obtener el isómero cis y D2 enseña la separación final por cromatografía, es decir los dos documentos en conjunto fallan en demostrar que no se necesita de una separación final de la mezcla cis/trans para llegar al isómero cis, problema que soluciona la presente solicitud que mediante pasos más sencillos y sin separación final del isómero cis, produce los derivados cis de nucleósido, lo mismo se puede aplicar a D3 con D1, ya que D1 necesita del paso previo de resolver el isómero cis del compuesto de partida para poder acoplar, paso que ya no es necesario con el procedimiento reivindicado. En conclusión, la combinación de D3 con D1 o de D3 con D2 no enseñan de manera evidente a obtener el procedimiento reivindicado, haciendo del procedimiento reivindicado inventivo.

Teniendo en cuenta los argumentos arriba explicados:

- El contenido de las reivindicaciones 1-40 (folio 286-291) de la presente solicitud sí tiene nivel inventivo, por lo tanto, se rectifica el concepto 3774 y se recomienda CONCEDER el privilegio solicitado para dichas reivindicaciones

CONCEPTO TÉCNICO Número 0822	Director de Nuevas Creaciones	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202024
---------------------------------	----------------------------------	-------------------------------------

AVISO DE NOTIFICACION
CORREO CERTIFICADO**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

Radicación : 4-2061- -22-0 Fecha: 2011-03-31 08:30:44
Trámite : 11 PATENTEII
Evento : 379 FASENACIONALII
Actuación : 432 COMUNICACTOADM
Destinatario : LUZ CLEMENCIA SUAREZ DE PAEZ Folios 1

Señor (a) (es)
LUZ CLEMENCIA SUAREZ DE PAEZ
CARRERA 4ª NO. 72 - 35
BOGOTA D.C.

Referencia RESOLUCION : 17701
Fecha : 30/03/2011
Expediente : 4-2061
Trámite : 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II
Evento : 379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
Actuación : 432 COMUNICACION ACTO ADMINISTRATIVO

Comedidamente le solicito presentarse a este Despacho ubicado en la Carrera 13 No. 27 - 00 Piso Tercero (3), de la ciudad de Bogotá D.C., dentro del término de cinco (5) días hábiles contados a partir del envío de la presente citación, en horario de 8:00 a.m. a 4:30 p.m. jornada continua, con el fin de notificarle personalmente el contenido de la resolución de la referencia proferida dentro del expediente tramitado con el número de radicación citado en el asunto.

De no hacerse presente en el término indicado anteriormente, la providencia en mención se notificará por edicto, el cual se fijará por el término de diez (10) días en el Centro de Documentación e Información.

Para su comodidad el texto completo de la resolución se encontrará disponible en la página web de la Entidad desde el día hábil siguiente al de su notificación, la cual podrá ser consultada desde un computador con acceso a Internet, en la página www.sic.gov.co, con el número de resolución a través de la opción trámites y servicios - de carácter general transversal - consulta actos administrativos y providencias.

En caso de que se haya notificado, haga caso omiso de este aviso.

Secretaría General
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Al contestar favor indique el número de
radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 3, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel 5880070
Call Center 6513240 . Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 04 2061

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, especialmente de las conferidas en el
numeral 54 del artículo 3°, del Decreto 1687 de 2010, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante la Resolución No. 66105 del 29 de noviembre de 2010, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó la solicitud de patente de invención denominada "MÉTODO ESTEREOSELECTIVO PARA LA PREPARACIÓN DE ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDO", con fundamento en los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la misma no cumple con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el día 29 de diciembre de 2010, con el número 04 002061 00020 0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la doctora Luz Clemencia de Páez, en su calidad de apoderada de la sociedad Shire Canada Inc, presentó recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

En primer lugar, la recurrente señala que el proceso reivindicado permite la obtención de nucleósidos de fórmula (A), sus análogos y derivados con un menor número de pasos y mayor eficiencia con respecto al arte previo, en donde el proceso comprende únicamente dos pasos: uno de acoplamiento y otro de cristalización-desprotección. Asimismo, alega que D1 describe un proceso que incluye (1) acoplar el compuesto V con un grupo saliente para producir una mezcla de isómeros *cis* y *trans* del compuesto II, (2) resolver químicamente el isómero *cis* con un auxiliar quiral R₄, (3) acoplar el compuesto VI con una purina o pirimidina sililada en presencia de ácido de Lewis y, (4) remover el auxiliar quiral R₄ por medio de la reducción de *cis* nucleósido de fórmula VII.

Adicionalmente, la apoderada argumenta que la única amina terciaria descrita en el documento D1 es el catalizador de acilación 4-dimetilaminopiridina. La función de esta amina es diferente de la descrita en la reivindicación 1 de la invención reclamada. De igual forma, sostiene que el documento D1 revela el proceso en donde la presencia de un grupo saliente en el compuesto inicial es crítica para el paso de acoplamiento con una base purina o pirimidina.

En lo relacionado con D2, la recurrente señala que este documento menciona que el proceso comienza con la preparación del sulfóxido quiral (4), el cual produce una mezcla diastereomérica de pares (E) y (Z)². Asimismo, indica que D2 explícitamente señala en el esquema 2 y en la página 299 que el proceso permite obtener una proporción alfa/beta (*trans/cis*) de 1:1. Además, señala que cuando D2 se refiere al enriquecimiento enantiomérico (e.e) de 60%, realmente se refiere al e.e de un enantiómero con respecto al otro enantiómero dentro del mismo estero isómero.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 04 2061

Por otro lado, la recurrente manifiesta que D3 describe un proceso el cual incluye (1) un paso de acoplamiento y (2) un paso de desprotección. Asimismo, sostiene que dicho documento describe un proceso que produce una mezcla rracémica.

De igual forma, la apodera argumenta que los documentos D1, D2 y D3 no afectan el nivel inventivo de la presente solicitud, teniendo en cuenta lo siguiente: En primer lugar, el documento D1 no provee la solución técnica definida en la presente solicitud, además, una persona versada en la materia que busca obtener un compuesto de fórmula (A) no tomaría como referencia dicho documento, ya que D1 requiere un grupo saliente para que ocurra el paso de acoplamiento y además no revela la amina reivindicada.

En segundo lugar, en relación con el documento D2, la interesada señala que solamente se relaciona con un proceso para producir compuestos que tienen una proporción cis/trans de 1:1. Por su parte, frente al documento D3, indica que dicha anterioridad únicamente se relaciona con un proceso para producir una mezcla rracémica.

Por otra parte, la recurrente alega que aunque la persona con conocimiento medio en la materia combinase las anterioridades mencionadas (D1, D2 y D3), encontraría las diferencias técnicas entre el proceso reivindicado y el descrito en tales documentos. Asimismo, el técnico versado en la materia no hubiese combinado los documentos D2 y D3 o D1 y D3 para obtener la materia reivindicada, ya que D3 se relaciona con un proceso para producir mezclas racémicas, D2 se relaciona con un proceso para producir compuestos que tiene una proporción cis/trans 1:1 y D1 se relaciona con un proceso en donde la presencia de un grupo saliente en el compuesto inicial es crítica.

Adicionalmente, la apoderada considera que el campo de artes catalíticas es conocido por su imprevisibilidad y, por lo tanto, no se puede esperar que la persona versada en la materia con las enseñanzas de los documentos citados pueda obtener la materia reivindicada.

TERCERO: Que, dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto en los siguientes términos:

En primer lugar, con relación al análisis presentado de los documentos D1, D2 y D3 y frente a que éstos no afectan el nivel inventivo de la presente solicitud, este Despacho se permite aclarar que efectivamente de la manera como explica las diferencias técnicas el procedimiento es nuevo, pues ninguno de los documentos citados revela un procedimiento que no incluya un paso de resolución de la mezcla cis-trans en alguno de sus pasos de síntesis que es la parte novedosa del proceso reivindicado, el cual solamente tiene los pasos de acoplamiento y cristalización para obtener los compuestos cis de derivados de nucleósido.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 04 2061

Al analizar las anterioridades por separado, se aprecia que el proceso reivindicado no es sugerido por ninguno de los documentos citados, ya que todos incluyen la separación final (por cromatografía o enzimática) haciendo que el procedimiento reivindicado sea inventivo frente a las enseñanzas del estado del arte.

Por otro lado, frente al análisis realizado por la recurrente con respecto a la combinación de las anterioridades citadas, esta Oficina considera que la recurrente tiene razón respecto a la combinación D3 con D2, debido a que D3 requiere un paso final de resolución de mezcla cis/trans para obtener el isómero cis y D2 enseña la separación final por cromatografía, es decir, los dos documentos en conjunto fallan en demostrar que no se necesita de una separación final de la mezcla cis/trans para llegar al isómero cis. Lo anterior, es el problema que soluciona la presente solicitud que mediante pasos más sencillos y sin separación final del isómero cis, produce los derivados cis de nucleósido.

De igual forma, lo mismo se puede aplicar a D3 con D1, ya que D1 necesita del paso previo de resolver el isómero cis del compuesto de partida para poder acoplar, paso que ya no es necesario con el procedimiento reivindicado. En conclusión, la combinación de D3 con D1 o de D3 con D2 no enseñan de manera evidente a obtener el procedimiento reivindicado, haciendo del procedimiento reivindicado inventivo.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: REVOCAR la decisión contenida en la Resolución N° 66105 del 29 de noviembre de 2010, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

"MÉTODO ESTEREOSELECTIVO PARA LA PREPARACIÓN DE ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDO"

Clasificación IPC: C07D 409/04

Reivindicaciones: 1 a 40

Folios: 285 a 291.

Titular: SHIRE CANADA INC

Domicilio: Ville St-Laurent, Québec, Canadá

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 04 2061

Inventor: Qing YU

Prioridad N°: 60/298,079 **Fecha:** 15 de junio de 2001 **País:** US.

Solicitud Internacional N°: PCT/CA02/00899 **Fecha:** 14 de junio de 2002

Vigente desde: 14 de junio de 2002

Hasta: 14 de junio de 2022

ARTÍCULO TERCERO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone al artículo 80 de la referida norma comunitaria.

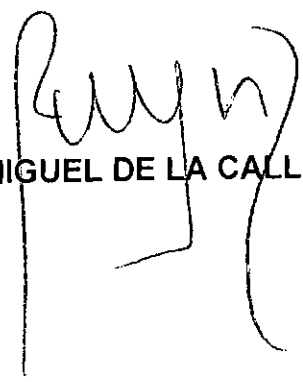
ARTÍCULO CUARTO: Entregar al titular copia auténtica de esta resolución y el certificado de patente, previas las anotaciones en los libros de registro.

ARTÍCULO QUINTO: Notificar personalmente el contenido de la presente Resolución a la doctora Luz Clemencia de Páez, en su calidad de apoderada de la sociedad Shire Canada Inc, o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por lo cual queda agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSÉ MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctora
Luz Clemencia de Páez.
Carrera 4ª No. 72-35, piso 4.
Bogotá D.C.

202097

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

438 438
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
7743

Señor Superintendente
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-002061- -00023-0000

Fecha: 2011-05-03 17:32:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 3

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 412

Referencia : Expediente No. 04002061
Asunto : Solicitud de patente para: **MÉTODO ESTEREOSELECTIVO
PARA LA PREPARACIÓN DE ANÁLOGOS DE
NUCLEÓSIDO**
Solicitante : SHIRE CANADA INC.
Fecha de solicitud : 14 de enero de 2004

I. RECURSO VÍA GUBERNATIVA

Yo, **Luz Clemencia de Páez**, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, **SHIRE CANADA INC.**, por el presente escrito atentamente manifiesto a usted que debidamente notificada de la Resolución No. **17701** del 30 de marzo de 2011, interpongo en su contra el recurso de **REPOSICIÓN**, para que sea revocada y en consecuencia se tenga en cuenta el pliego reivindicatorio modificado para conceder el privilegio de patente de invención para "**MÉTODO ESTEREOSELECTIVO PARA LA PREPARACIÓN DE ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDO**".

II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACION

La Resolución No. **17701** del 30 de marzo de 2011, fue notificada mediante edicto No. **6424** desfijado el 26 de abril de dos mil once (2011), por lo que el término para interponer el recurso de reposición vence el 3 de mayo de 2011. En consecuencia, me encuentro dentro de la oportunidad legal.



III. LA DECISION RECURRIDA

3.1 Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:

3.1.1 Conceder el privilegio de patente para la invención **"MÉTODO ESTEREOSELECTIVO PARA LA PREPARACIÓN DE ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDO"** correspondiente al capítulo reivindicatorio compuesto por 40 reivindicaciones.

IV. PRETENSIONES DEL RECURSO

De acuerdo con los argumentos que expongo a continuación, solicito atentamente a su Despacho lo siguiente:

4.1. Pretensiones principales

4.1.1 Que se aclare la Resolución 17701/11 en el sentido que la patente se otorga para el pliego reivindicatorio radicado en su Despacho el 7 de septiembre de 2010 compuesto por 17 reivindicaciones.

4.1.2 Que se confirme el otorgamiento del privilegio de patente para la invención: **"MÉTODO ESTEREOSELECTIVO PARA LA PREPARACIÓN DE ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDO"** a favor de **SHIRE CANADA INC..**

V. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Respetuosamente me permito poner de presente al Despacho que el último pliego reivindicatorio sometido a su consideración y sobre el cual fue inicialmente negado el privilegio de patente fue radicado el 7 de septiembre de 2010, junto con la respuesta a la acción oficial No.5511.



405440
440
440

Este pliego reivindicatorio está compuesto por 17 reivindicaciones y no por 40 reivindicaciones como lo menciona la Resolución 17701/11 acá impugnada.

Precisamente sobre el alcance de este pliego fue que se sustentó el recurso de reposición radicado en su Despacho el 29 de diciembre de 2010 y cuyas consideraciones fueron acogidas para revocar la Resolución 66105/10 que negaba la patente.

Por lo tanto, respetuosamente solicitamos al Despacho que se aclare la resolución impugnada en el sentido de indicar que el pliego reivindicatorio sobre el cual se concede la patente está compuesto de 17 reivindicaciones y no de 40 como se indicó en la misma.

VI. NOMBRE Y DIRECCION

El nombre y la dirección de la sociedad recurrente es el siguiente:

SHIRE CANADA INC.

2250, BOUL. ALFRED-NOBEL

BUR. 500, VILLE ST-LAURENT, QUEBEC, H4S 2C9

VII. NOTIFICACIONES

Atentamente manifiesto a usted que recibiré notificaciones en la Secretaria de su Despacho o en mi oficina de abogada situada en la Carrera 4ª. No. 72-35, piso 4º, de esta ciudad de Bogotá, D.C.

Señor Superintendente,

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
CC. 35.456.444 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555



COLO-14056-841-001-7

COLO-16516-845-001-4

DVF\DV\FID-191806\WPC16516

No. M-2011-191806\DVF



406 441
441

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
RESPUESTA AL RECURSO DE REPOSICIÓN

Radicación 2004 002061
Clasificación Internacional (CIP) A61K 31/52

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Capítulo I	☐
		Capítulo II	☒
No. Solicitud Internacional	PCT/CA02/00899		
Fecha de Presentación Internacional	14/Junio/2002		

Título "Método estereoselectivo para la preparación de análogos de nucleósido".

En atención al Recurso de Reposición presentado en contra de la resolución 17701 del 30 de Marzo de 2011, se presenta el siguiente concepto:

Documentos estudiados

Para el presente estudio se consideraron el capítulo descriptivo comprendido en los folios 42 – 79, el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 329 a 334 y las observaciones presentadas en el recurso de reposición de los folios 438 – 440 de la solicitud en estudio.

La presente solicitud reivindica derecho de prioridad sobre la solicitud US 60/298079 del 15 de Junio de 2001.

Objeto de la Invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar un procedimiento estereoselectivo para preparar compuestos cis de fórmula "A".

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un proceso que comprende acoplar un sulfóxido "B" con una base protegida R1 (en presencia de Cu, Ag, Au, Zn, Cd, amina terciaria y ácido Lewis "C" y desproteger el intermedio "D" por cristalización en un solvente que favorece la formación del compuesto cis.

Respuesta a los Argumentos del recurrente

En atención a los argumentos del demandante se hacen las siguientes aclaraciones:

1. Argumento frente a que se concedió el capítulo reivindicatorio equivocado:

El recurrente solicita en el folio 440 que se aclare la resolución impugnada y se indique correctamente cuál es el capítulo reivindicatorio al que se concedió la patente.

442
442
442

Se observa que en la mencionada resolución se indicó un capítulo reivindicatorio equivocado. Por tanto, se aclara que el capítulo reivindicatorio estudiado y al que se concedió la patente es el capítulo que se presentó el 7 de septiembre de 2010, que aparece en los folios 329 a 334 del expediente y que consta de 26 reivindicaciones.

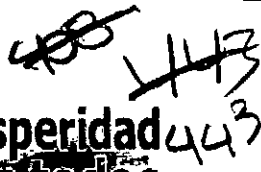
Conclusión

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda rectificar la resolución, mediante la cual se concede el privilegio solicitado, para las reivindicaciones 1 – 26 (folios 329 y 334).

Bogotá, D. C., Diciembre 23 de 2011

Elaborado por Olga Rosa González Fonseca
Revisado por
Aprobado por José Luis Salazar

CITACION NOTIFICACION
CORREO CERTIFICADO


**Prosperidad
para todos**

Radicación : 4-2061- -26-0 Fecha: 2012-05-02 14:49:23
Trámite : 11 PATENTEIYII
Evento : 379 FASENACIONALI
Actuación : 432 COMUNICACTOADM
Destinatario : LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Folios 1

Señor (a) (es)
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
CARRERA. 4 NO. 72- 35
BOGOTA D.C.

Referencia RESOLUCION : 26543
Fecha : 27/04/2012
Expediente : 4-2061
Trámite : 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II
Evento : 379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
Actuación : 432 COMUNICACION ACTO ADMINISTRATIVO

Comedidamente le solicito presentarse a este Despacho ubicado en la Carrera 13 No. 27 - 00 Piso Tercero (3), de la ciudad de Bogotá D.C., dentro del término de cinco (5) días hábiles contados a partir del envío de la presente citación, en horario de 8:00 a.m. a 4:30 p.m. jornada continua, con el fin de notificarle personalmente el contenido de la resolución de la referencia proferida dentro del expediente tramitado con el número de radicación citado en el asunto.

De no hacerse presente en el término indicado anteriormente, la providencia en mención se notificará por edicto, el cual se fijará por el término de diez (10) días en el Centro de Documentación e Información.

Para su comodidad el texto completo de la resolución se encontrará disponible en la página web de la Entidad desde el día hábil siguiente al de su notificación, la cual podrá ser consultada desde un computador con acceso a Internet, en el página www.sic.gov.co, con el número de resolución a través de la opción trámites y servicios - de carácter general transversal - consulta actos administrativos y providencias.

■■■■

En caso de que se haya notificado, haga caso omiso de este aviso.

Secretaría General
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Al contestar favor indique el número de
radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 3, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
■■■■ Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel 5880070
■■■■ Call Center 5920400 . Línea 018000-910165
■■■■ Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
■■■■ Bogotá D.C. Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 26543

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/04-002061

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 34
del artículo 3º del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución No. 17701 del 30 de marzo de 2011, la Superintendencia de Industria y Comercio resolvió un recurso de reposición y decidió conceder patente de invención a la creación titulada: "MÉTODO ESTEREOSELECTIVO PARA LA PREPARACIÓN DE ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDO", con fundamento en el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la solicitud cumplió con los requisitos legalmente previstos.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 03 de mayo de 2011, con el No. 04-002061-00023-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la doctora Luz Clemencia de Páez, actuando en calidad de apoderada de Shire Canada Inc., interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

La recurrente manifiesta que *"el último pliego reivindicatorio sometido a su consideración y sobre el cual fue inicialmente negado el privilegio de patente fue radicado el 7 de septiembre de 2010, junto con la respuesta a la acción oficial No. 5511. Este pliego reivindicatorio está compuesto por 17 reivindicaciones y no por 40 reivindicaciones como lo menciona la Resolución 17701/11 acá impugnada. Precisamente sobre el alcance de este pliego fue que se sustentó el recurso de reposición radicado en su Despacho el 29 de diciembre de 2010 y cuyas consideraciones fueron acogidas para revocar la Resolución 66105/10 que negaba la patente."*

Por lo anterior, solicita *"que se aclare la resolución impugnada en el sentido de indicar que el pliego reivindicatorio sobre el cual concede la patente está compuesto de 17 reivindicaciones y no de 40 como se indicó en la misma."*

TERCERO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a analizar el recurso de reposición interpuesto en los siguientes términos:

La recurrente manifiesta que en la resolución que impugna se concede la patente de invención para un capítulo reivindicatorio conformado por 40 reivindicaciones siendo que *"el último pliego reivindicatorio sometido a su consideración y sobre el cual fue inicialmente negado el privilegio de patente fue radicado el 7 de septiembre de 2010, ... está compuesto por 17 reivindicaciones..."*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 26543

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/04-002061

Al respecto la Oficina considera que, ciertamente, tras nuevo examen de la solicitud, como consecuencia del recurso interpuesto a la decisión de negar, dicho examen recayó sobre el capítulo reivindicatorio presentado el 07 de septiembre de 2010, el cual está conformado por 26 reivindicaciones (folios 329 a 334) y no por 17, como ahora señala la recurrente.

Teniendo en cuenta que la decisión resolutoria del recurso fue conceder la patente solicitada, debe entenderse que la acción recae sobre el mismo capítulo reivindicatorio que inicialmente fue objeto de negación, el cual es como se dijo, el comprendido de los folios 329 a 334 y el cual consta de 26 reivindicaciones.

En ese orden de ideas se considera que el capítulo reivindicatorio al cual debe concederse el privilegio de patente, tras el análisis definitivo de la solicitud, es al mismo que motivó inicialmente la negación y fue objeto de impugnación mediante el recurso interpuesto.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: ACLARAR la determinación contenida en el Artículo Segundo de la Resolución No. 17701 del 30 de marzo de 2011 en la parte que se refiere a las reivindicaciones que conforman la invención protegida. En consecuencia, el Artículo Segundo de la referida Resolución quedará así:

"ARTÍCULO SEGUNDO: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

"MÉTODO ESTEREOSELECTIVO PARA LA PREPARACIÓN DE ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDO"

Clasificación IPC: C 07 D 409/04

Reivindicaciones: 1 a 26 **Folios:** 329 a 334

Titular: SHIRE CANADA INC.

Domicilio: Laval, Quebec H7V 4A7 -Canada-

Inventor: Qing Yu

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 26543

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/04-002061

Prioridad N°: 60/298,079 **Fecha:** 15 de junio de 2001 **País:** US

Solicitud Internacional N°: PCT/CA02/00899 **Fecha:** 14 de junio de 2002

Vigente desde: 14 de junio de 2002 **Hasta:** 14 de junio de 2022.

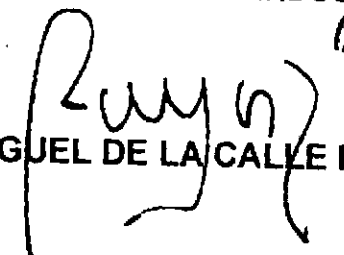
ARTÍCULO SEGUNDO: CONFIRMAR el contenido de la Resolución No. 17701 del 30 de marzo de 2011 en las restantes determinaciones.

ARTÍCULO TERCERO: Notificar personalmente el contenido de esta resolución a la doctora Luz Clemencia de Páez, en su calidad de apoderada de SHIRE CANADA INC., entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 27 Abr 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSE MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctora
Luz Clemencia de Páez
Carrera 4a No. 72 – 35, piso 4
Bogotá D. C.

Elaboró: Jesus Fernel Garcia Garcia ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓