

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

213 213
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-002061-00010-0000

Fecha: 2008-05-19 16:53:18 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 17

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 04002061
Asunto : Solicitud patente para: MÉTODO ESTEREOSELECTIVO
PARA LA PREPARACIÓN DE ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDO
Solicitante : SHIRE BIOCHEM, INC.
Clase : C07D 409/004, C07D 411/004
Fecha solicitud: 2004-01-14

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado me refiero al oficio No. 353 notificado por fijación en lista del 11 de Enero de 2008.

2. Mediante memorial radicado el día 02 de Abril de 2008, solicité plazo de treinta (30) días para responder oficio No. 353.

3. Mediante oficio No. 353 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3.1 Descripción

De acuerdo con su Despacho, en la descripción no se hace referencia a las diferencias y eventuales ventajas con respecto al estado del arte más próximo. Se menciona que este hecho no permite encontrar el

CAVELIER

ABOGADOS

verdadero salto cualitativo en la regla técnica y la sustentación suficiente del adelanto en la técnica que representa el diseño y desarrollo de esta nueva secuencia de etapas para obtener nucleósidos con actividad antirretroviral.

3.2 Nivel inventivo

El Examinador considera que el documento D1: WO9220669 (Processes for the diastereoselective synthesis of nucleosides) afecta el nivel inventivo de la presente solicitud, por cuanto revela un proceso diastereoselectivo para producir nucleósidos cis ópticamente activos y análogos de nucleósido y sus derivados.

De acuerdo con el Examinador, las diferencias más relevantes que se encuentran entre la secuencia de reacción reclamada y D1 es la no-utilización del grupo saliente y la no desprotección del grupo metoxi a través de la eliminación del grupo acilo.

4. Con el fin de subsanar las objeciones presentadas, se presentan las siguientes modificaciones, aclaraciones y comentarios:

4.1 Descripción

Respecto a la no-inclusión de lo que el Examinador considera "el estado de la técnica más cercano" se pone de presente que en la descripción se encuentra el estado de la técnica que, en opinión, del solicitante es el más cercano a la presente invención, por lo cual considera que la objeción está referida exclusivamente al hecho de que el documento D1 no fue referenciado.

A este respecto, nuestra representada considera que el documento D1 no es el estado del arte más próximo y por ende, no resulta relevante para efectos de adelantar el examen de nivel inventivo de la presente invención. Para demostrar lo anterior, procederemos más adelante a

CAVELIER

ABOGADOS

explicar las razones por las cuales la presente invención no se podía derivar de manera obvia y/o evidente de las enseñanzas de D1. Adicionalmente, nuestra representada pone de presente que los documentos que se citan a continuación también se refieren al mismo objeto de la presente invención sin afectarle su nivel inventivo:

- Colombier et al. (NOVEL SILYLATING AGENTS EMPLOYING 4-PENTENYL SILYL ETHERS, 1994);
- Du et al. (ASYMMETRIC SYNTHESIS OF OXAZOLIDINE NUCLEOSIDES AND RELATED CHEMISTRY, 1998);
- 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, 1994);
- Belleau et al. (A NOVEL CLASS OF 1,3-OXATHIOLANE NUCLEOSIDE ANALOGUES HAVING POTENT ANTI-HIV ACTIVITY, 1993);
- Mansour et al. (ANTI-HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS AND ANTI-HEPATITIS-B VIRUS ACTIVITIES AND TOXICITIES OF THE ENANTIOMERS OF 2'-DEOXY-3'-OXA-4'-THIOCYTIDINE AND THEIR 5-FLUORO ANALOGUES IN VITRO, 1998);
- Caputo et al. (A NEW STRATEGY FOR THE ASYMMETRIC SYNTHESIS OF 1,3-OXATHIOLANE-BASED NUCLEOSIDE ANALOGUES, 1999);
- Nguyen-Ba et al. (SHORT SYNTHESIS OF 2,4 DISUBSTITUTED 1,3-OXATHIOLANE AND 1,3 DITHIOLANE CYTOSINE NUCLEOSIDES, 1998); y
- Chun et al. (SYNTHESES AND ANTIVIRAL ACTIVITIES OF 1,3-DIOXOLANYL-, 1,3-OXATHIOLANYL- AND 1,3-DITHIOLANYLNUCLEOSIDES WITH 2-HYDROXYMETHYL SUBSTITUENTS, 1997)

4.2 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no

(Revisar uno a uno estos artículos y el dho wo, uno, en xro conector después de la rta a 2045)

implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 40 reivindicaciones.

Respecto al pliego reivindicatorio originalmente presentado, las modificaciones son las siguientes:

- En la reivindicación 1, se define con mayor claridad la fórmula (A) y el proceso de preparación de los mismos.
- Se presentan nuevas reivindicaciones 2-40 que definen las particularidades del proceso.

El nuevo pliego reivindicatorio busca presentar con mayor claridad el salto cualitativo ofrecido por la presente invención frente al estado del arte, tal y como lo veremos a continuación.

4.3 Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta que la evaluación del nivel inventivo puede llevarse a cabo por medio de un análisis problema-solución, en el que las diferencias técnicas entre la invención y D1 representan la solución al problema técnico en cuestión, respetuosamente solicitamos tener en cuenta lo siguiente:

El objetivo de la presente invención es proveer un proceso para la síntesis selectiva predominante de cis nucleósidos. Específicamente, en este proceso el paso de condensación de la base con el azúcar permite la obtención de un producto con una proporción cis/trans mayor que 2:1 (Ver tabla 2 en la solicitud, página 40). Lo anterior se logra a través del uso de un catalizador basado en los grupos IB o IIB de la tabla periódica. Se debe tener en cuenta que resultados óptimos fueron obtenidos cuando el uso del catalizador fue combinado con un paso

CAVELIER

ABOGADOS

específico de desprotección que favoreció la cristalización de los cis nucleósidos (Ver tabla 3 de la solicitud, página 42 corregida).

Ahora bien, por su parte, el documento D1 revela un proceso que involucra mayor manipulación para lograr resolver el problema técnico planteado que es: "superar las dificultades y deficiencias de los procesos para producir cis-nucleósidos ópticamente activos así como análogos de nucleósido de fórmula (I)...".

Aún cuando se puede suponer que un técnico versado en la materia podría tomar en cuenta las enseñanzas de D1 para intentar conseguir el objetivo de esta invención, se debe tener en cuenta que no existe evidencia alguna de que el uso de catalizador combinado con un paso específico de desprotección que favorece la cristalización de los cis nucleósidos aparezca enseñado y/o sugerido a partir de las enseñanzas de D1.

Por lo tanto, se debe concluir que para un técnico medio en la materia resultaba inesperado aplicar el uso de catalizador combinado con un paso específico de desprotección que favorece la cristalización de los cis-nucleósidos en la solución del problema técnico planteado por la presente invención.

Así entonces, el documento D1 no es una anterioridad válida para el estudio del nivel inventivo de la presente invención y por ende, la objeción formulada por su Despacho a este respecto se debe tener por superada.

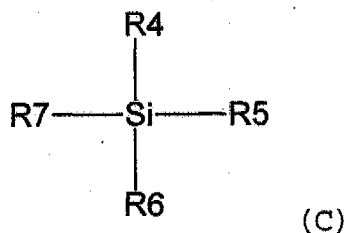
5. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: SHIRE BIOCHEM INC. Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Canadá. Dirección: 2250, Boul., Alfred-Nobel Bur 500, Ville Saint-Laurent, Québec H4S 2C9, Canadá Domicilio: Ville Saint-Laurent, Québec, Canadá Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número:
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 438.019 TP 31.929
4	Número de expediente: 04.002.061	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: <u>Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 40 reivindicaciones para superar las objeciones hechas a la presente solicitud y pido que el examen de patentabilidad sea realizado sobre este nuevo capítulo reivindicatorio presentado.</u>	
6	Comprobante de pago No. 08-35,701 Fecha: 6 de mayo de 2008	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$103.000.00 por concepto de modificaciones. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA: 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929		
JMS		

221
221

Un ácido de Lewis de fórmula (C):

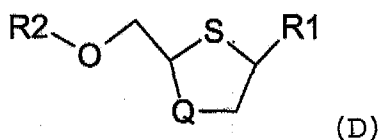


Donde,

- 5 R4, R5 y R6 son seleccionados independientemente de hidrógeno; C₁₋₂₀ alquilo sustituido opcionalmente por flúor, bromo, cloro, yodo, C₁₋₆ alcoxi o C₆₋₂₀ arilo; C₇₋₂₀ aralquilo, sustituido opcionalmente por halógeno, C₁₋₂₀ alquilo, o C₁₋₂₀ alcoxi; C₆₋₂₀ aril sustituido opcionalmente por flúor, bromo, cloro, yodo, C₁₋₂₀ alquilo o C₁₋₂₀ alcoxi; trialquilsilil; flúor; bromo; cloro o yodo; y

- 15 R7 es seleccionado de flúor; bromo; cloro; yodo; C₁₋₂₀ ésteres sulfonados sustituidos opcionalmente por flúor, bromo, cloro o yodo; C₁₋₂₀ ésteres de alquilo sustituidos opcionalmente por flúor, bromo, cloro o yodo; triiodido; un grupo silil de fórmula (R4)(R5)(R6)Si; C₆₋₂₀ arilo selenenilo; C₆₋₂₀ arilo sulfenilo; C₆₋₂₀ alcoxialquil; o trialquilsiloxi;

- 20 Para el rendimiento de un intermediario de fórmula (D) que tiene una proporción cis/trans mayor a 2:1:



Donde,

- 25 R1, R2 y Q se definen como se estableció arriba; y

- Desproteger el intermediario D donde dicho intermediario es disuelto en un solvente que favorece la cristalización de cis compuestos de fórmula (A), bajo la presencia de una cantidad apropiada de un agente desprotector para el rendimiento predominante de cis compuestos de fórmula (A).

2. Un proceso según la reivindicación 1, donde la amina terciaria es de la forma N(Z4)(Z5)(Z6) donde Z4, Z5 y Z6 son

222
222

independientemente C_{1-6} alquilo sustituido opcionalmente por C_{1-3} alquilo, C_{1-10} arilo o halógeno.

3. Un proceso según la reivindicación 2, donde la amina terciaria es trietilamina, dietilciclohexilamina, dietilmetilamina, dimetiletilamina, dimetilisopropilamina, dimetilbutilamina, dimetilciclohexilamina, tributilamina, dimetilmetilamina, dimetilisopropilamina, diisopropiletilamina o combinaciones de las mismas.

4. Un proceso según la reivindicación 1, donde el solvente de acoplamiento orgánico es un C_{1-8} cloroalquilo, un C_{1-8} cloroalqueno, un C_{6-10} cloroarilo, C_{1-8} alquilonitrilo, o mezclas de los mismos.

5. Un proceso según la reivindicación 3, donde el solvente de acoplamiento orgánico del grupo que consiste de clorometanos, cloroetanos, metanonitrilos y mezclas de los mismos.

6. Un proceso según la reivindicación 1, donde dicho acoplamiento se lleva a cabo bajo la presencia de una cantidad catalítica de Cu, Zn o combinaciones de los mismos, en cada caso, presentándose en estado oxidado.

7. Un proceso según la reivindicación 1, donde el acoplamiento es llevado a cabo a una temperatura igual o menor a 30 grados Celsius, pero mayor a -50 grados Celsius.

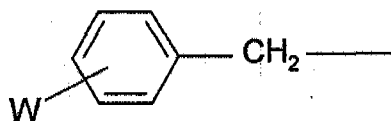
8. Un proceso según la reivindicación 1, donde el agente desprotector es alcalino.

9. Un proceso según la reivindicación 8, donde el agente desprotector es hidróxido de sodio, metóxido de sodio, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, amonio metanólico o combinaciones de los mismos.

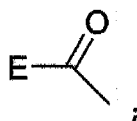
10. Un proceso según la reivindicación 1, donde el solvente de desprotección es agua, metanol, etanol, tolueno, terbutil metil éter o combinaciones de los mismos.

223
vrt

11. Un proceso según la reivindicación 1, donde R2 es



W es halógeno, C₁₋₁₆ alquilo, C₂₋₁₆ alcoxialquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₁₋₁₆
5 alcoxi, alcoxi o nitro, o



E es C₆₋₁₀ arilo, C₁₋₁₆ alcoxi, C₂₋₁₆ alcoxialquilo o C₁₋₁₆ alquilo, o
10 Si(Z1)(Z2)(Z3); y

Z1, Z2 y Z3 son independientemente seleccionados del grupo que
consiste de hidrógeno, C₁₋₂₀ alquilo sustituido opcionalmente por
flúor, bromo, cloro, yodo; C₇₋₁₀ aralquilo, sustituido opcionalmente
15 por flúor, bromo, cloro o yodo; y C₆₋₁₀ arilo sustituido
opcionalmente por flúor, bromo, cloro o yodo.

12. Un proceso según la reivindicación 1, donde dicha cantidad
catalítica de Cu, Ag, Au, Zn Cd o combinaciones de los mismos, en
20 cada caso presentándose en estado oxidado, es 0.25% molar o 100%
molar.

13. Un proceso según la reivindicación 1, donde dicho acoplamiento
se lleva a cabo bajo la presencia de una cantidad catalítica de
25 Cu⁺, Cu²⁺, Ag⁺, Au⁺, Au³⁺, Zn²⁺ o Cd²⁺.

14. Un proceso según la reivindicación 1, donde dicho acoplamiento
se lleva a cabo bajo la presencia de una cantidad catalítica de
Cu⁺, Cu²⁺, o Zn²⁺.

30

15. Un proceso según la reivindicación 1, donde la amina terciaria
está en una cantidad de 1 eq a 4 eq.

16. Un proceso según la reivindicación 1, donde el agente de
35 acoplamiento orgánico se encuentra en una cantidad de 5 a 50 mL
por gramo de sulfóxido.

225
-228

26. Un proceso según la reivindicación 25, donde dicho R2 es benzoilo.

27. Un proceso según la reivindicación 1, donde dicho acoplamiento es llevado a cabo bajo la presencia de una cantidad catalítica de CuCl_2 , CuCl , CuBr , CuI , CuSCN , ZnBr_2 , $\text{Cu(II)acetilacetato}$ o combinaciones de los mismos y R2 es acilo seleccionado del grupo que consiste de acetilo, propionilo, isobutanoilo, pivaloil, hexanoilo, butirilo, pentanoilo, 3-metilbutirilo, succinato de hidrógeno, mesilato, valerilo, capríco, caprílico, cáprico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, oléico, 3-clorobenzoato, trifluoroacetil, cloroacetil, ciclohexanoil y benzoil.

28. Un proceso según la reivindicación 27, donde dicho R2 es acetilo, propionilo o benzoilo.

29. Un proceso según la reivindicación 28, donde dicho R2 es benzoilo.

30. Un proceso según la reivindicación 13, donde dicho R2 es acilo seleccionado del grupo que consiste de acetilo, propionilo, isobutanoilo, pivaloilo, hexanoilo, butirilo, pentanoilo, 3-metilbutiril, succinato de hidrógeno, mesilato, valerilo, capríco, caprílico, cáprico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, oléico, 3-clorobenzoato, trifluoroacetil, cloroacetil, ciclohexanoil y benzoil.

31. Un proceso según la reivindicación 1, donde dicho acoplamiento se lleva cabo bajo la presencia de una cantidad catalítica de cloruro, ioduro, bromuro, tiocianato o acetilacetato de Cu, Ag, Au, Zn o Cd o combinaciones de los mismos.

32. Un proceso según la reivindicación 31, donde dicho R2 es acilo de hasta 16 átomos de carbono.

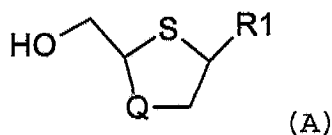
33. Un proceso según la reivindicación 31, donde dicho R2 es acilo seleccionado del grupo que consiste de acetilo, propionilo, isobutanoilo, pivaloilo, hexanoilo, butirilo, pentanoilo, 3-metilbutiril, succinato de hidrógeno, mesilato, valerilo, capríco, caprílico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico,

oléico, 3-clorobenzoato, trifluoroacetil, cloroacetilo, ciclohexanoilo y benzoilo.

34. Un proceso según la reivindicación 33, donde dicho R2 es acetilo, propionilo ó benzoilo.

35. Un proceso según la reivindicación 34, donde dicho R2 es benzoilo.

36. Un proceso estereoselectivo para formar predominantemente cis nucleósidos o análogos de nucleósido y derivados de la fórmula (A):

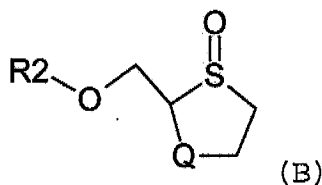


Donde,

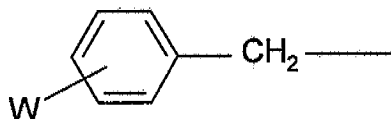
R1 es una base seleccionada del grupo que consiste de citosina, uracilo, timina y 5-fluoro pirimidina; y

Q es oxígeno;

Dicho proceso comprende: acoplamiento de un compuesto sulfóxido de fórmula (B):



Donde,
R2 es



W es halógeno, C₁₋₁₆ alquilo, C₂₋₁₆ alcoxialquilo o C₁₋₁₆ alquilo o Si(Z1)(Z2)(Z3); y

227
227

Z1, Z2 y Z3 son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, C₁₋₂₀ alquilo sustituido opcionalmente por flúor, bromo, cloro, yodo; C₇₋₁₀ aralquilo, sustituido opcionalmente por flúor, bromo, cloro o yodo; y C₆₋₁₀ arilo sustituido
5 opcionalmente por flúor, bromo, cloro o yodo.

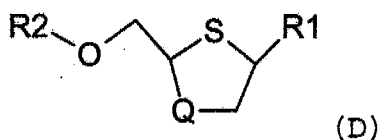
Con la base R1 en un solvente de acoplamiento bajo la presencia de una cantidad catalítica de Cu o Zn, en cada caso presentándose en estado oxidado;

10

Una amina terciaria y

Un ácido de Lewis seleccionado del grupo que consiste de trimetilsilil triflato, bromotrimetilsilano, yodotrimetilsilano y
15 mezclas de los mismos,

Para el rendimiento de un intermediario de fórmula D que tiene una proporción cis/trans mayor a 2:1:



20

Donde R1, R2 y Q se definen como se estableció arriba; y

Desproteger el intermediario D donde dicho intermediario (D) es
25 disuelto en un solventa bajo la presencia de una cantidad apropiada de un agente de desprotección para el rendimiento predominante de cis compuestos de fórmula (A).

37. Un proceso según la reivindicación 1, donde la proporción
30 cis/trans está entre 3 a 1 y 4 a 1.

38. Un proceso según la reivindicación 37, donde dicho catalizador es Cu⁺, Cu²⁺ o Zn o combinaciones de los mismos resultando en un porcentaje de rendimiento predominante para cis compuestos de
35 fórmula (A) igual o mayor al 50%.

39. Un proceso según la reivindicación 36, donde la proporción cis/trans está entre 3 a 1 y 4 a 1.

40. Un proceso según la reivindicación 39, donde el catalizador es Cu^+ , Cu^{2+} , o Zn^{2+} o combinaciones de los mismos resultando en un porcentaje de rendimiento predominante de cis compuestos de fórmula (A) igual o mayor al 50%.

JMS\JMS\ID-126185\WPC14056

229-229

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-002061- -00010-0000

Fecha: 2008-05-19 16:53:18 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 17

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 35,701
CHA : MAYO 6 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

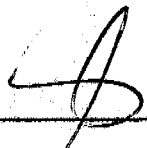
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	773183	06/05/2008	40,376,500.00

***** CONCEPTO *****

NT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
	TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :



Colo 14056-847-001-1

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

12



THE UNIVERSITY OF MICHIGAN LIBRARY

1968-1969

1968-1969

1968-1969

1968-1969

1968-1969

1968-1969

1968-1969

1968-1969

1968-1969

1968-1969

1968-1969