

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-002061-00014-0000

Fecha: 2010-03-23 17:07:45 Dep. 2020 DIR.NULVASCOR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASENACIONAL II
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 23

Señora Directora
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

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 solicitud: 14 de enero de 2004

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. 12252 notificado por fijación en lista del 13 de noviembre de 2009.

2. Mediante memorial radicado el día 09 de febrero de 2010, solicité plazo de treinta días para atender el oficio No. 12552.

3. Mediante oficio No. 12552 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 Nivel inventivo

Señala el Examinador que los documentos,
D1: WO 9220669,

CAVELIER

ABOGADOS

237/274

D2: "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"

D3: "SYNTHESIS AND ANTIVIRAL ACTIVITIES OF 1,3-DIOXOLANYL-1,3-OXATHIOLANYL AND 1,3-DITHIOLANYLNUCLEOSIDES WITH 2-HIDROXYMETHYL SUBSTITUENTS"; y

D4: "CATALYTIC ASYMMETRIC SYNTHESIS OF CYCLOPROPANE CARBOXYLIC ACIDS: AN APPLICATION OF CHIRAL COPPER CARBENOID REACTION"

Afectan el nivel inventivo de la presente solicitud. De acuerdo con los argumentos expuestos, se afirma que a partir las enseñanzas de los documentos técnicos D1 a D3 es posible derivar las características técnicas del proceso reivindicado, toda vez que las publicaciones enseñan las mismas etapas de acoplamiento - desprotección para la obtención de nucleósidos de 1,3-oxatiolano. El Examinador también afirma que si bien las características de los reactivos que intervienen en la transformación son disímiles, no se precisa que con la nueva metodología se logre un resultado sorprendente e inesperado, toda vez que la capacidad de los complejos metálicos para catalizar reacciones de síntesis asimétricas (según D4) es bien conocida.

4. Con el fin de subsanar las objeciones expuestas, se desean presentar las siguientes aclaraciones, modificaciones y argumentos:

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

De esta manera, con el objeto de diferenciar mejor la presente invención frente al arte previo se ha modificado el texto final de las reivindicaciones 1 y 36 de la siguiente manera:

Un proceso estereoselectivo para formar predominantemente cis compuestos de fórmula (A):

[...]

... bajo la presencia de una cantidad apropiada de un agente desprotector para el rendimiento de compuestos de fórmula (A) en una proporción *cis/trans* mayor a 2:1 ~~predominante de *cis* compuestos de fórmula (A).~~

La anterior modificación está basada en las descripción de la solicitud, específicamente tablas 2 a 5, incluidas en las páginas, 40, 42, 45 y 46 respectivamente.

4.2 Argumentos a favor del nivel inventivo de la solicitud

Siguiendo los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486 y del Manual Andino de Patentes, se considera que una invención posee nivel inventivo si no puede ser derivada de manera obvia a partir del arte previo y/o si provee mejoras o un efecto inesperado sobre dicho arte previo.

De este modo, cuando una persona medianamente versada en la materia **no** encuentra en el arte previo enseñanzas o sugerencias claras sobre la manera cómo resolver el problema técnico de la solicitud, se considera que la misma no puede ser derivada de manera obvia y que por lo tanto posee nivel inventivo. De la misma forma, si el método reivindicado ofrece mejoras o un efecto inesperado sobre los métodos conocidos en el arte y dirigidos al mismo propósito, también se considera que la invención posee nivel inventivo.

En el presente caso, el Examinador ha objetado el nivel inventivo de la presente solicitud citando cuatro anterioridades considerando que éstas permitirían a una persona medianamente versada en la materia llegar de manera obvia a la solución reivindicada. El Examinador además considera que la invención no posee un efecto inesperado sobre el arte previo.

A este respecto, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con la evaluación llevada a cabo por el Examinador, por lo que consideramos que la presente invención no puede ser derivada de manera obvia a partir del arte previo y que adicionalmente sí ofrece un efecto técnico inesperado, a saber:

CAVELIER

ABOGADOS

4.2.1 Análisis de las anterioridades

276
276

Inicialmente es relevante poner de presente que el Manual Andino de Patentes señala con respecto al análisis de nivel inventivo:

"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)".

Adicionalmente, el mismo Manual señala que el primer paso del método problema-solución es establecer cuál es el estado del arte más cercano, es decir, frente al cual se debe comparar la invención, documentos que no pueden exceder de dos (2) y que deben estar dirigidos a la solución del mismo problema técnico. A este respecto, el manual menciona:

"En principio se considera que la combinación de más de dos documentos (...) no es obvia para una persona versada en la materia técnica correspondiente, al menos que tal combinación haya sido definida en alguna parte como posible. Por lo tanto, como normal general, no se utilizarán más de dos documentos para atacar el nivel inventivo de la materia de una reivindicación". [subrayado fuera del texto]

De acuerdo con lo anterior, consideramos que el Examinador ha pasado por alto los anteriores lineamientos para efectuar el estudio de nivel inventivo, pues se abstiene de señalar cuáles documentos son parte del estado del arte más cercano (al parecer son todos) y además afirma que todos ellos afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 40.) ①

De otro lado, a partir del análisis realizado por el Examinador, la persona medianamente versada en la materia podría determinar que la evaluación fue llevada a cabo en retrospectiva, toda vez que ha necesitado cuatro anterioridades para atacar el nivel inventivo de la invención, tomando como punto de partida la solución reivindicada para determinar cuál de los cuatro documentos señala cada una de las características reivindicadas. Esto es inadmisibles, por cuanto el Examinador, en el momento de evaluar el nivel inventivo de una solicitud, debe colocarse en el momento en el cual el inventor buscó la

277-277

solución al problema técnico, sin tomar como punto de partida la solución reivindicada y por lo tanto, ya conocida. A la luz de dicha evaluación en retrospectiva toda invención resulta obvia, ya que no se está realmente evaluando la habilidad inventiva empleada por la persona medianamente versada en la materia sino la habilidad de encontrar documentos que podrían enseñar las características técnicas reivindicadas.

Por esta razón, no nos encontramos de acuerdo con el tipo de análisis de nivel inventivo efectuado por el Examinador, cuya improcedencia esta revelada en el uso de cuatro documentos diferentes a partir de los cuales fue posible encontrar el conjunto de características técnicas de la presente invención.

4.2.2 La presente solicitud

A pesar de las deficiencias anteriormente mencionadas, deseamos poner de presente las razones por las cuales los documentos citados no podrían afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

En primer lugar, solicitamos atentamente tener en cuenta la modificación arriba mencionada, de manera que se especifica que el proceso reivindicado en la presente solicitud, permite la obtención de compuestos de la fórmula (A) con una proporción *cis/trans* mayor de 2:1.

Un objetivo de la presente invención es proveer un proceso para la síntesis selectiva de nucleósidos y análogos de nucleósido/derivados con un menor número de pasos y con mayor eficiencia (un rendimiento mayor de *cis* análogos de nucleósido) con respecto al arte previo. La presente invención permite la síntesis de nucleósidos y análogos de nucleósido **con una proporción *cis/trans* mayor a 2:1 por medio de un proceso de dos pasos, es decir, un paso de acoplamiento y otro de cristalización-desprotección.** El paso de acoplamiento permite la obtención de un producto intermedio con una proporción *cis/trans* mayor a 2:1. Por lo tanto, una ventaja del paso de acoplamiento de la presente solicitud es que la configuración estereoquímica del producto intermedio puede ser **controlada simplemente con la selección de las condiciones de reacción apropiadas como por ejemplo, la temperatura a la cual se lleva a cabo el peso de acoplamiento** (Ver página 17, líneas 3 a 10 de la descripción). Adicionalmente, el empleo de **un catalizador**

CAVELIER

ABOGADOS

basado en IB o IIB combinado con un paso específico de desprotección favorece la cristalización del isómero *cis* sobre el isómero *trans* permitiendo así incrementar adicionalmente la eficiencia del proceso.

4.2.3 El arte previo

WO 92/20669 (D1)

D1 revela un proceso que comprende varios pasos para la síntesis de 1,3-oxotiolanos, 2,4-dioxolanos y 1,3-ditiolanos o análogos y derivados de los mismos. Las páginas 13 y 14 de esta anterioridad revelan un proceso preferido de cinco (5) etapas y aplicado para 1,3-oxotiolano, 2,4-dioxolano o 1,3-ditiolano. D1 no enseña o sugiere un proceso estereoselectivo en donde el paso de acoplamiento permita la producción de un producto intermedio que tiene una proporción *cis/trans* mayor a 2:1 tal como se especifica en las reivindicaciones 1 y 36. D1 tampoco enseña o sugiere que la proporción *cis* del isómero del producto intermedio puede ser controlada por medio de la selección de la temperatura de la reacción de acoplamiento y mucho menos enseña o sugiere el empleo de un catalizador basado en IB o IIB en combinación con un paso de cristalización.

La lectura del documento D1 permite determinar que el proceso que enseña, junto con los pasos para la síntesis de nucleósidos o sus análogos, no le permitiría a una persona medianamente versada en la materia, de manera obvia, modificar dicho proceso para reducir el número de pasos mientras logra un mayor rendimiento para la proporción *cis/trans*.

Wang et al. (D2)

D2 revela un proceso para la síntesis de análogos de nucleósido quirales por medio del empleo de un proceso reductivo-oxidativo para la obtención de una mezcla de isómeros *cis* y *trans*. D2 no enseña o sugiere un proceso estereoselectivo para preparar **análogos de nucleósido con una proporción *cis/trans* mayor a 2:1** tal como se especifica en las reivindicaciones 1 y 36. De otro lado, D2 no enseña o sugiere un proceso estereoselectivo en donde el paso de acoplamiento permite la producción de un producto intermedio que tiene una proporción *cis/trans* mayor a 2:1 y que dicha proporción puede ser controlada por medio de la selección de la temperatura de la reacción de acoplamiento. Adicionalmente, D2 no enseña o sugiere el empleo de un catalizador

CAVELIER

ABOGADOS

basado en IB o IIB en combinación con un paso de cristalización para favorecer la producción del isómero *cis*. Por el contrario, en D2 se separa el isómero *cis* del isómero *trans* por medio de un paso adicional el cual comprende una separación cromatográfica.

El proceso como se reivindica en la presente solicitud, ofrece ventajas que le permiten a la persona medianamente versada en la materia obtener de manera más fácil y eficiente *cis* análogos de nucleósido comparado con el proceso de D2.

Chun et al. (D3)

D3 revela la síntesis de una mezcla racémica de nucleósidos 1,3-oxatiolanil y 1,3-ditiolanil con un grupo 2-hidroximetil por medio del empleo de un reordenamiento tipo Pummerer. D3 sin embargo, no enseña o sugiere un proceso estereoselectivo para preparar análogos de nucleósido con una proporción *cis/trans* mayor a 2:1 tal como se especifica en las reivindicaciones 1 y 36. Además, D3 no provee ninguna motivación que lleve a la persona medianamente versada en la materia a separar los isómeros obtenidos por el proceso que describe y no da ninguna pista sobre cómo llevar a cabo dicha separación.

D3 no enseña o sugiere un proceso estereoselectivo en donde el paso de acoplamiento permite la obtención de un producto intermedio que tiene una proporción *cis/trans* mayor a 2:1. D3 no enseña o sugiere que la proporción del isómero *cis* a *trans* del producto intermedio puede ser controlada por medio de la selección de la temperatura de la reacción y tampoco sugiere el empleo de un catalizador basado en IB o IIB en combinación con un paso de cristalización.

Una persona medianamente versada en la materia no encontraría en D3 una guía técnica para sintetizar predominantemente nucleósidos *cis* y análogos de nucleósido.

Aratani (D4)

D4 revela el empleo de un complejo quiral de cobre en la síntesis de formas *cis* y *trans*. De acuerdo con las especificaciones del proceso reivindicado, en la presente solicitud, se considera que D4 no constituye un documento relevante a la hora de revelar procesos para la preparación de nucleósidos y análogos predominantemente *cis* tal como se define en las reivindicaciones 1 y 36. Particularmente, D4 no menciona

CAVELIER

ABOGADOS

nada con respecto a la producción de análogos de nucleósido con una proporción cis/trans mayor a 2:1.

Por lo tanto, D4 tomado solo o en combinación con D1, D2 ó D3 no provee ninguna guía sobre cómo un elemento catalítico puede ser empleado eficientemente en el proceso de la presente solicitud.

4.2.4 Conclusiones

La presente invención está dirigida a un proceso para la producción predominante de *cis* nucleósidos y análogos de nucleósido que comprende menos pasos y que es más eficiente que los procesos revelados por el arte previo.

El proceso de la presente invención también tiene las siguientes ventajas:

- permite la preparación de nucleósidos y análogos de nucleósido sin el empleo de materia prima costosa
- no requiere pasos de protección y desprotección engorrosos
- no requiere pasos de adición y remoción de los sustituyentes 2' - o 3' -

Ninguna de las anterioridades citadas por el Examinador enseña o sugiere un proceso en donde la proporción *cis/trans* de los nucleósidos puede ser fácilmente controlada por condiciones de reacción apropiadas. De la misma manera, ninguno de los documentos enseña o sugiere un proceso en donde la configuración estereoquímica de los nucleósidos está influenciada por la configuración estereoquímica del producto intermedio de la reacción, tal como se describe en la presente solicitud.

Adicionalmente, ninguno de los documentos citados por el Examinador enseña o sugiere un paso para la separación de isómeros de nucleósido que equivale, o que es tan eficiente, como el paso de desprotección que favorece la cristalización del isómero *cis* sobre el isómero *trans* tal como se revela en la presente solicitud.

CAVELIER

ABOGADOS

281 284

En vista de lo anterior, una persona medianamente versada en la materia requeriría experimentación y habilidad inventiva para llegar a la presente invención a partir de las enseñanzas y/o sugerencias de los documentos D1, D2, D3 y D4. Aún cuando la persona medianamente versada en la materia buscara incrementar el rendimiento de los compuestos deseados y reducir el número de pasos del proceso, los medios para lograr dicho objetivo no son intuitivos, requiriéndose una experimentación e imaginación extensivas. Los procesos descritos en los documentos D1, D2 y D3 son mucho más complejos y requieren más pasos que el proceso definido en las reivindicaciones 1 y 36 de la presente solicitud.

El hecho de que los inventores de la presente solicitud logaran desarrollar un proceso que es más sencillo, más económico y más eficiente que los procesos revelados en el arte, es por sí mismo un indicio de salto cualitativo en la técnica y por lo tanto, de nivel inventivo.

De esta manera, se tiene que:

- La presente invención no es obvia a partir de las enseñanzas de D1, D2, D3, D4 o su combinación; y
- La presente invención ofrece un efecto técnico inesperado, así como mejoras con respecto al arte previo

Por lo tanto, ninguno de los documentos citados puede ser considerado una anterioridad válida capaz de afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

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.

6. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 40 reivindicaciones
- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente

CAVELIER

ABOGADOS

- Recibo por concepto de la presentación de treinta reivindicaciones adicionales a la décima por valor de \$780.000

Señora Directora,

Luz Clemencia Sobrera
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-16516-845-001-4

COLO-14056-847-001-1

COLO-14056-841-001-7

on JMS\JMS\ID-167700\WPC16516

No. M-2010-167700\JMS

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES**1****SOLICITUD DE:**

Corrección de Error Material



Modificación a una solicitud

2**SOLICITANTE****Nombre:** SHIRE CANADA INC.

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Canadá.

Dirección: 2550 Boul,
Alfred-Nobel Bur 500,
Ville St-Laurent,
Québec H4S 2C9,
Canadá**Domicilio:** Ville St-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:****LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ****Dirección:**

Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono:

347 36 11

Fax:

211 86 50

E-mail:clientes@cavelier.com**Domicilio:**

Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro

**Cual** _____**Número** 35.456.344 T. P. 23.555**4****Número de expediente:**04.002.061**5****Descripción de la corrección o modificación solicitada:**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 40 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

6**Comprobante de pago No.**10-18.585**Fecha:**9 de marzo de 201010-18.5869 de marzo de 201010-18.5879 de marzo de 201010-20.62815 de marzo de 2010

Anexos

7

☐

Comprobante de pago de la tasa por \$114.000, por concepto de modificaciones.

☒

Comprobante de pago por 30 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$780.000.oo.

☐

Poderes, si fuere el caso

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA

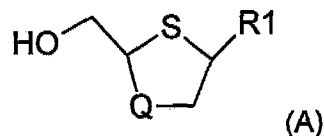
Luz Clemencia de Páez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

JMS

298
285**REIVINDICACIONES**

1. Un proceso estereoselectivo para formar predominantemente cis compuestos de fórmula (A):

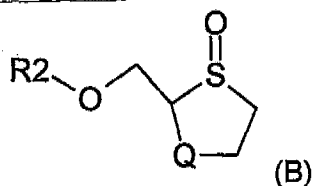


Donde,

R1 es una base seleccionada de N4-alquilo pirimidinas, N4-acilo pirimidinas, 4-halopirimidinas, N4-acetileno pirimidinas, 4-amino y N4 acilo pirimidinas 4-hidroxi alquil pirimidinas, 4-tioalquil pirimidinas, timina, citosina, 6-azapirimidina, incluyendo 6-azacitosina, 2 y/o 4-mercaptopirimidina, uracilo, C5-alquilo pirimidinas, C5-bencilo pirimidinas, C5-halopirimidinas, C5-vinilo pirimidina, C5-acetileno pirimidina, C5-ciano pirimidina, C5-nitro pirimidina, C5-amino pirimidina, 5-azacitidinilo 5-azauracilo, triazolo piridinilo imidazolopiridinil, pirrolo pirimidilo o pirazolo pirimidinilo; y

Q es oxígeno;

Dicho proceso comprende el ¹⁾acoplamiento de un compuesto sulfóxido de fórmula (B):



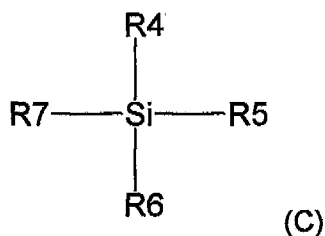
Donde,

R2 es C₇₋₁₀ aralquilo o C₁₋₆ acilo

Con una base protegida R1 en un solvente orgánico de acoplamiento 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 un estado oxidado;

Una amina terciaria; y

Un ácido de Lewis de fórmula (C):



286
296

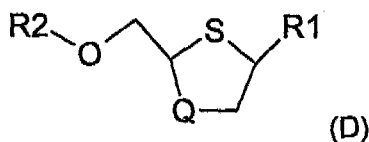
Donde,

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

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;

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



Donde,

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

2)

Desproteger el producto intermedio D donde dicho producto intermedio 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 de compuestos de fórmula (A) en una proporción cis/trans mayor a 2:1

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 independientemente C₁₋₆ alquilo sustituido opcionalmente por C₁₋₃ alquilo, C₁₋₁₀ arilo o halógeno.

3. Un proceso según la reivindicación 2, donde la amina terciaria es triethylamina, diethylcyclohexylamina, diethylmetilamina, dimetyletilamina, dimetilisopropilamina, dimetilbutilamina, dimetilcyclohexilamina, tributilamina, dimetilmetilamina, dimetilisopropilamina, diisopropyletilamina o combinaciones de las mismas.

4. Un proceso según la reivindicación 1, donde el solvente de acoplamiento orgánico es un C₁₋₈ cloroalquilo, un C₁₋₈ cloroalquenilo, un C₆₋₁₀ cloroarilo, C₁₋₈ alquilonitrilo, o mezclas de los mismos.

280 287

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.

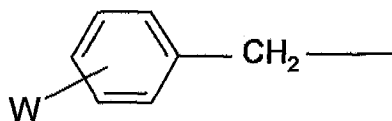
7. Un proceso según la reivindicación 1, donde el acoplamiento es llevado a cabo a una temperatura igual o menor a 30 grados Celsius, pero mayor a -50 grados Celsius.

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

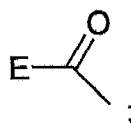
9. Un proceso según la reivindicación 8, donde el agente desprotector es hidróxido de sodio, metóxido de sodio, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, amonio metanólico o combinaciones de los mismos.

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.

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



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



E es C₆₋₁₀ arilo, C₁₋₁₆ alcoxi, C₂₋₁₆ alcoxialquilo o C₁₋₁₆ alquilo, o 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 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 cada caso presentándose en estado oxidado, es 0.25% molar o 100% molar.

288
258

13. Un proceso según la reivindicación 1, donde dicho acoplamiento se lleva a cabo bajo la presencia de una cantidad catalítica de Cu^+ , Cu^{2+} , Ag^+ , Au^+ , Au^{3+} , Zn^{2+} o Cd^{2+} .

14. Un proceso según la reivindicación 1, donde dicho acoplamiento se lleva a cabo bajo la presencia de una cantidad catalítica de Cu^+ , Cu^{2+} , o Zn^{2+} .

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 acoplamiento orgánico se encuentra en una cantidad de 5 a 50 mL por gramo de sulfóxido.

17. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 16, donde el agente de acoplamiento orgánico se encuentra en una cantidad de 10 a 30 mL por gramo de sulfóxido.

18. Un proceso según la reivindicación 1, donde el acoplamiento se lleva a cabo a una temperatura entre 40 grados Celsius y -50 grados Celsius.

19. Un proceso según la reivindicación 18, donde el acoplamiento se lleva a cabo a una temperatura entre 30 grados Celsius y -40 grados Celsius.

20. Un proceso según la reivindicación 1, donde el agente desprotector se encuentra en una cantidad entre 0,1% molar y 50% molar.

21. Un proceso según la reivindicación 20, donde el agente desprotector está en una cantidad entre 5 y 20% molar.

22. Un proceso según la reivindicación 20, donde, si los grupos funcionales oxígeno y nitrógeno están presentes en R1 son protegidos con el uso de un grupo protector seleccionado del grupo que consiste de trimetilsilil, dimetilhexilsilil, t-butildimetilsilil, t-butildifenilsilil, tritil, C_{1-12} alquilo y C_{1-12} acilo.

23. 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 , $\text{Cu(II)acetilacetonato}$ o combinaciones de los mismos y R2 es acilo de hasta 16 átomos de carbono.

24. Un proceso según la reivindicación 16, donde dicho R2 es un acilo que tiene hasta 16 átomos de carbono.

289
289

25. Un proceso según la reivindicación 24, donde dicho R2 es acetilo, propionilo o benzoilo.

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, pivaloilo, 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.

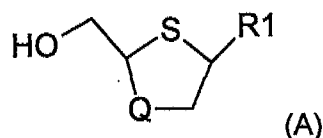
33. Un proceso según la reivindicación 31, donde dicho R2 es acilo seleccionado del grupo que consiste de acetilo, propionilo, isobutanoilo, pivaloilo, hexanoilo, butirilo, pentanoilo, 3- metilbutiril, succinato de hidrógeno, mesilato, valerilo, capríco, caprílico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico,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

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

290
240

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):

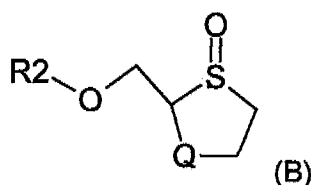


Donde,

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

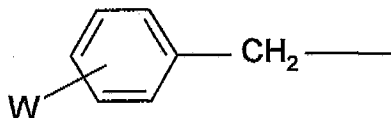
Q es oxígeno;

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

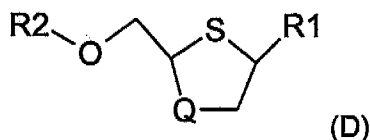
Z1, Z2 y Z3 son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, C₁₋₂₀ alquilo sustituido opcionalmente por flúor, bromo, cloro, yodo; C₇₋₁₀ aralquilo, sustituido opcionalmente por flúor, bromo, cloro o yodo; y C₆₋₁₀ arilo sustituido opcionalmente por flúor, bromo, cloro o yodo.

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;

Una amina terciaria y

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

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



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

Desproteger el producto intermedio D donde dicho producto intermedio (D) es disuelto en un solvente bajo la presencia de una cantidad apropiada de un agente de desprotección para el para el rendimiento de compuestos de fórmula (A) en una proporción cis/trans mayor a 2:1

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

38. Un proceso según la reivindicación 37, donde dicho catalizador es Cu^+ , Cu^{2+} o Zn o combinaciones de los mismos resultando en un porcentaje de rendimiento predominante para cis compuestos de 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%.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 18,585
FECHA : MARZO 9 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-002061-00014-0000

Fecha: 2010-03-23 17:07:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Fra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 23

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	042754387	325889700	09/03/2010	2,500,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	26,000.00
		TOTAL :	\$ 26,000.00

SOM: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

(Signature)

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO : 16516 - 845 - 001 - 4.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

297
203

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 18,586
FECHA : MARZO 9 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-002061- -00014-0000

Fecha: 2010-03-23 17:07:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Ira. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 23

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	042754387	325689700	09/03/2010	2,500,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REENTISTADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	26,000.00
	TOTAL :	26,000.00

SOM: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

[Signature]

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 16516- 845 - 001-4.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 18,587
FECHA : MARZO 9 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-002061- -00014-0000

Fecha: 2010-03-23 17:07:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCH
Ira. 11 PATENTEIYII Eje: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 23

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325689700	09/03/2010	2,580,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	26,000.00
		TOTAL :	\$ 26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

[Handwritten Signature]

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 16516 - 845 - 001-4.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 20,628
FECHA : MARZO 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-002061- -00014-0000

Fecha: 2010-03-23 17:07:45 Dep. 2020 DIR.NULVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Lve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 23

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175526956	15/03/2010	56,869,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	3 PROC. REGISTRO DE MARCAS Y LEMAS	706,000.00
TOTAL :			\$ 706,000.00

SON: SETECIENTOS SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 16516-845-001-9.

NUCLEOSIDES & NUCLEOTIDES, 17(9-11), 1739-1745 (1998)

ASYMMETRIC SYNTHESIS OF OPTICALLY ACTIVE 1,3-OXATHIOLANE NUCLEOSIDE ANALOGUES

Romualdo Caputo, Annalisa Guaragna, Giovanni Palumbo* and Silvana Pedatella

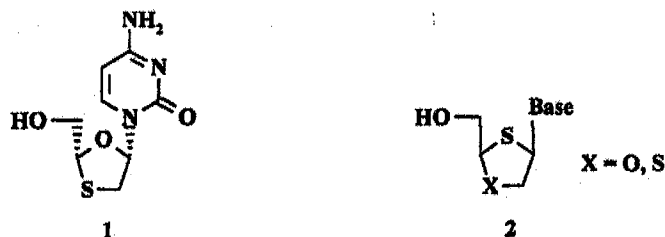
*Department of Organic and Biological Chemistry, University of Napoli Federico II,
Via Mezzocannone, 16 I-80134 Napoli (Italy)
e-mail: ctsgroup@cds.unina.it*

ABSTRACT. A ready asymmetric synthesis of 3'-oxa-4'-thionucleosides has been accomplished in three main steps from benzoyloxyethanal. The synthesis is characterized by high overall yield and appreciable enantiomeric excesses. It represents a general synthetic scheme to prepare a wide range of heterosubstituted sulfur-containing nucleoside analogues.

Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) has become a modern day scourge and, clearly, the need for new drugs effective in anti-HIV therapies is of the utmost importance.

Nucleoside analogues have long been known as antiviral agents because of their ability to interfere with DNA synthesis by inhibiting DNA polymerase¹. Large numbers of analogues have been synthesized and tested, but very few have been approved for clinical testing, either for lack of activity or for excessive toxicity. Recently², several members of the heterosubstituted 2',3'-dideoxynucleoside analogues class were discovered to be active against HIV and hepatitis-B viruses *in vitro*. Their common structural characteristic is the presence of a heteroatom which replaces the 3' ribose carbon. An outstanding clinical candidate emerged from these compounds is β -L-(-)-2'-

deoxy-3'-thiacytidine³ (lamivudine, 3TCTM) (1) that was recently approved by FDA for the treatment of AIDS.



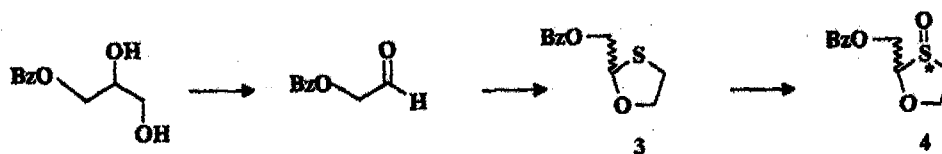
It is noteworthy⁴ that this compound showed much lower cytotoxicity than its antipode, the D-enantiomer, although both of them were almost equipotent against the replication of HIV-1 and -2 *in vitro*. 4'-Thianucleosides like 2, possessing a second heteroatom such as oxygen or sulfur at the 3' position, were also reported⁵ to have good to excellent antiviral activity.

Several methods⁶ are available from the current literature to synthesize heterosubstituted nucleoside analogues. Notwithstanding, the real bottle-neck of their preparation is represented by the difficulty of achieving such compounds in optically pure form. This is, in fact, mostly performed by resolution of their racemic mixtures⁵.

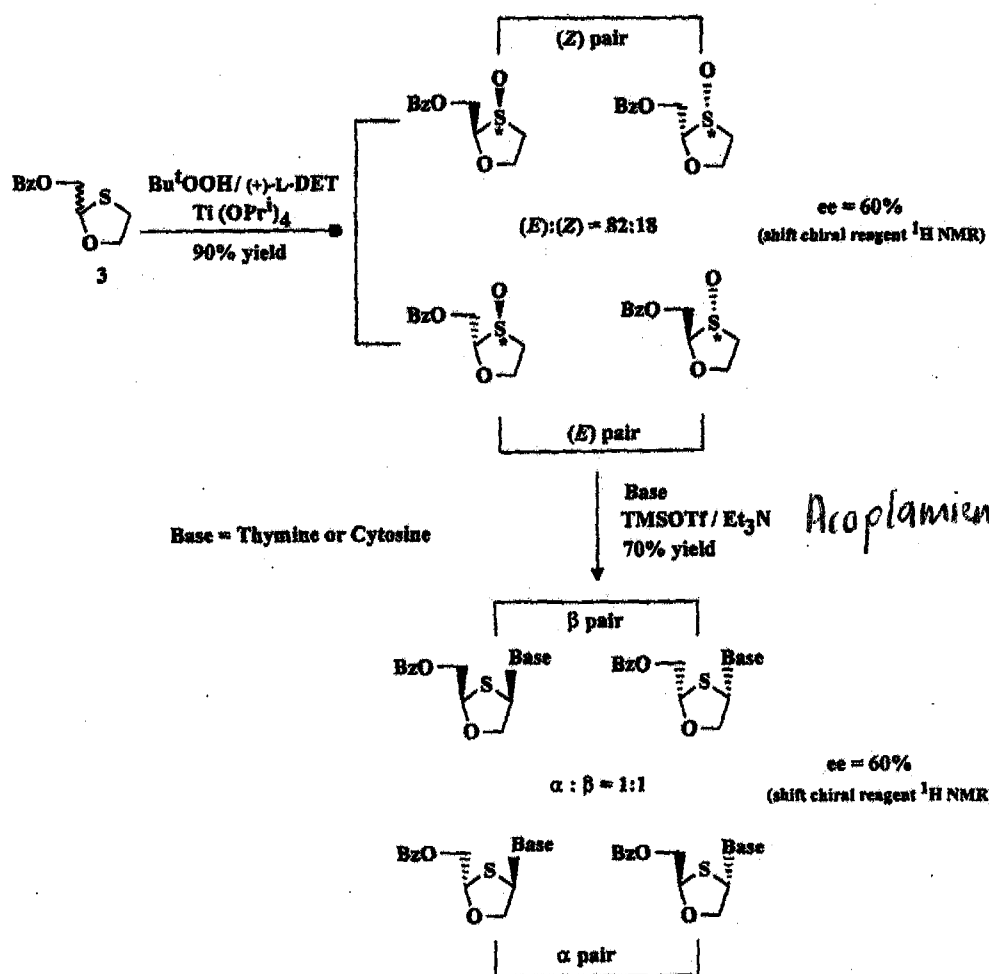
We are now approaching a new asymmetric synthesis to achieve chiral 3'-oxa-4'-thionucleosides (2,4-disubstituted 1,3-oxathiolanes) in enantiomerically pure forms from 1-O-benzoylglycerol⁷.

The key step of our procedure was the preparation of the chiral sulfoxide 4 (Scheme 1). Racemic 2-[(phenylcarbonyloxy)methyl]-1,3-oxathiolane 3 was obtained in very high yield (98%) by treatment of benzoyloxyethanal (from benzoylglycerol) with mercaptoethanol in presence of polystyryl diphenylphosphine-iodine complex, which acted as Lewis acid and dehydrating agent as well, according to a procedure⁸ developed in our lab. The conversion of 3 into the chiral sulfoxide 4 was then performed *via* a modified Sharpless oxidation⁹ by *t*-butyl hydroperoxide and L-diethyl tartrate in presence of Ti^{IV} isopropoxide as catalyst (Scheme 2). The oxidation led in high yield (90%) to a mixture of the diastereomeric (*E*) and (*Z*) pairs in a 82:18 ratio. After

297
297



Scheme 1- Synthesis of the chiral sulfoxide 4 from benzoylglycerol.



Scheme 2- Conversion of 1,3-oxathiolane 3 into 3'-oxa-4'-thionucleosides via chiral sulfoxide 4.

249
299

chromatographic separation, both (*E*) and (*Z*) pairs exhibited e.e. = 60% by ¹H NMR analysis using Eu(hfc)₃ (Aldrich) as chiral shift reagent.

The more abundant (*E*) pair of the chiral sulfoxide 4 was then treated with a suitable base (thymine or cytosine) under Pummerer rearrangement conditions¹⁰ in presence of trimethylsilyl triflate and Et₃N. The chromatographic separation of the reaction mixture led to the diastereomeric α and β pairs, approximately in 1:1 ratio (70% overall yield). The ¹H NMR analysis of both α and β pairs, using Eu(hfc)₃ shift reagent, showed that no racemization occurred at 4' position during the coupling reaction of the base with the chiral sulfoxide.

} ⊗.

Work is now in progress to determine the absolute configurations of the chiral centers in the final products. This new approach to the asymmetric synthesis of heterosubstituted nucleoside analogues may represent a rapid entry to optically pure material which is potentially amenable to the preparation of multi-gram quantities of these important compounds.

EXPERIMENTAL

¹H NMR spectra were recorded on Bruker AM-250 and DRX-400 spectrometers on CDCl₃ solutions. Chemical shifts were reported in ppm (δ) downfield from internal tetramethylsilane (TMS), and *J* were given in Hz. Optical rotations were measured on a Perkin-Elmer 141 polarimeter (1.0 dm cell length) for CHCl₃ solutions. Thin layer chromatography (TLC) analyses were performed on silica gel Merck 60 F₂₅₄ plates (0.2 mm layer thickness). Column chromatography was carried out with Merck Kieselgel 60 (70-230 mesh). Dry solvents were distilled immediately before use. Combustion analyses were performed on a Perkin-Elmer Series II 2400 CHNS analyzer.

2-[(Phenylcarbonyloxy)methyl]-1,3-oxathiolane 3.— To a magnetically stirred suspension of polystyryl diphenylphosphine-iodine complex (22.6 mmol - iodine units; prepared *in situ*) in anhydrous acetonitrile (150 mL), at room temperature and under dry nitrogen atmosphere, a solution of benzoyloxyethanal (3.71 g; 22.6 mmol) in the same solvent (25 mL) was added *via* syringe in one portion. After 10 min, 1M mercaptoethanol in anhydrous acetonitrile (23 mL) was also added in one portion. Benzoyloxyethanal was

300
~~300~~

fully consumed (TLC monitoring) within 2 h. Solid K_2CO_3 (excess) was then added, and the suspension was stirred for a couple of minutes and eventually filtered. The residual solid was washed with chloroform (3 x 100 mL) and the combined filtrates, after shaking with 5N aq sodium thiosulfate (50 mL) and water until neutral, was evaporated under reduced pressure to leave a residue consisting of practically pure **3** (4.95 g, 98%); Elemental analysis, $C_{11}H_{12}O_3S$ requires C, 58.91; H, 5.39; found C, 59.21; H, 5.28%; 1H NMR (400 MHz) δ 3.01-3.10 (2H, m, CH_2S), 3.99-4.04 (1H, m, H-5a), 4.26-4.31 (1H, m, H-5b), 4.40 (1H, dd, $J = 3.8, 11.7$, H-6a), 4.51 (1H, dd, $J = 7.3, 11.7$, H-6b), 5.48 (1H, dd, $J = 3.8, 7.3$, H-2), 7.41-7.48 (2H, m, aromatic H), 7.54-7.59 (1H, m, aromatic H), 8.07 (2H, d, $J = 8.0$, aromatic H).

3-Oxo-2-[(phenylcarbonyloxy)methyl]-1,3-oxathiolane 4. To a solution of Ti^{IV} isopropoxide (0.7 mL, 2.4 mmol) in dry dichloromethane (15 mL) *L*-diethyl tartrate (1.4 mL; 9.6 mmol) dissolved in the same solvent (15 mL) was added under vigorous magnetic stirring at room temperature. After 10 min, the resulting yellow homogeneous solution was cooled to $-20^\circ C$. *t*-Butyl hydroperoxide (1.6 mL, 5.7 mmol) was then added dropwise, followed after a few minutes by 1,3-oxathiolane **3** (0.54 g; 2.4 mmol) dissolved in dry dichloromethane (20 mL). The reaction mixture was maintained at $-20^\circ C$ under stirring for 14 h, then quenched with water (30 mL), warmed up to room temperature and filtered on Celite. The inorganic layer was extracted with dichloromethane (2 x 50 mL) and the combined dichloromethane layers, after being washed with 10% aq sodium metabisulfite (100 mL), 5% aq sodium hydroxide, and brine until neutral, were dried (Na_2SO_4) and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography ($CHCl_3$) and two diastereomeric sulfoxides were separated (overall yield 0.52 g, 90%): (*E*)-**4** (0.43 g); m.p. $89-91^\circ C$ (from hexane/benzene); $[\alpha]_D = -48.3$ ($c = 1.1$); Elemental analysis, $C_{11}H_{12}O_4S$ requires C, 54.99; H, 5.03; found C, 54.71; H, 4.96%; 1H NMR (400 MHz): δ 2.68-2.77 (1H, m, H-4a), 3.14 (1H, dd, $J = 3.5, 13.5$, H-4b), 4.41-4.48 (1H, m, H-5a), 4.64-4.72 (1H, m, H-5b), 4.34-4.72 (3H, m, H-2 and 2 x H-6), 7.41-7.47 (2H, m, aromatic H), 7.52-7.61 (1H, m, aromatic H), 7.98 (2H, d, $J = 8.2$, aromatic H). Lower R_f sulfoxide: (*Z*)-**4** (0.09 g); oily; Elemental analysis, $C_{11}H_{12}O_4S$ requires C, 54.99; H, 5.03; found C, 55.15; H, 5.10%; 1H NMR (400 MHz): δ 3.05-3.14 (1H, m, H-4a), 3.20-3.28 (1H, m, H-4b), 4.08-4.13 (1H, m, H-5a), 4.65-4.72 (4H, m, H-2, H-5b, 2 x H-6), 7.41-7.47 (2H, m, aromatic H), 7.51-7.59 (1H, m, aromatic H), 8.04 (2H, d, $J = 8.2$, aromatic H).

Coupling of the chiral sulfoxide (*E*)-4** with N^4 -acetylcytosine. Typical procedure.** To a magnetically stirred suspension of N^4 -acetylcytosine (0.13 g, 1.2 mmol) in dry toluene

(15 mL), at 0° C and under nitrogen atmosphere, trimethylsilyl triflate (TMSOTf) (0.9 mL, 5.0 mmol) and triethylamine (0.7 mL, 5.0 mmol) were added dropwise in sequence. After 20 min a suspension of sulfoxide 4 [(E) pair] (0.20 g, 0.8 mmol) in the same solvent (5 mL) was also added and the resulting mixture was kept under stirring overnight. After evaporation of the solvent under reduced pressure the residue was redissolved by EtOAc (15 mL), washed with 5% aq NaHCO₃ (2 x 10 mL) and then water until neutral, dried (Na₂SO₄), and evaporated under reduced pressure. After purification by silica gel column chromatography (EtOAc/light pet) two diastereomeric oxathiolanylecytosines (overall yield 0.21 g, 70%) were obtained: α pair (0.11 g); m.p. 214-215° C (from ethanol); [found: C, 54.21; H, 4.72%; Elemental analysis, C₁₆H₁₇O₅N₃S requires C, 54.39; H, 4.56]; ¹H NMR (250 MHz): δ 2.28 (3H, s, CH₃CO), 4.32 (1H, dd, *J* = 3.4, 12.3, H-6'a), 4.38 (2H, br, 2 x H-5') 4.67 (1H, dd, *J* = 8.2, 12.3, H-6'b), 5.92 (1H, dd, *J* = 3.3, 8.2, H-4'), 6.68 (1H, br, H-2'), 7.42-7.55 (3H, m, 2 x aromatic H and H-5), 7.58-7.67 (1H, m, aromatic H), 8.03-8.20 (3H, m, 2 x aromatic H and H-6), 9.23 (1H, br, NH). Lower R_f β pair (0.10 g); oily; Elemental analysis, C₁₆H₁₇O₅N₃S requires C, 54.39; H, 4.56; found C, 54.15; H, 4.61%; ¹H NMR (250 MHz): δ 2.25 (3H, s, CH₃CO), 4.05 (1H, dd, *J* = 4.1, 10.5, H-5'a), 4.48 (1H, d, *J* = 10.5, H-5'b), 4.75 (1H, dd, *J* = 4.3, 12.6, H-6'a), 4.86 (1H, dd, *J* = 3.0, 12.6, H-6'b), 5.48 (1H, dd, *J* = 3.0, 4.3, H-2'), 6.63 (1H, d, *J* = 4.3, H-4'), 7.40-7.75 (4 H, m, 3 x aromatic H and H-5), 8.08 (2H, d, *J* = 8.1, aromatic H), 8.29 (1H, d, *J* = 7.5 H-6), 8.89 (1H, br, NH).

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by Regione Campania (Ricerca Scientifica). 3TC™ is a trade mark of Glaxo Wellcome Inc.

REFERENCES

1. Graciet, J. C.; Faury, P.; Camplo, M.; Charvet, A. S.; Mourier, N.; Traubaud, C.; Niddam, V.; Simon V.; Kraus, J. L. *Nucleoside Nucleotides* 1995, 14, 1379.
2. Belleau, B.; Dixit, D.; Nguyen-Ba, N.; Kraus, J. L. *Proceedings 5th International Conference on AIDS*, Montreal, Canada, June 4-9, 1990. Soudeyns, H.; Yao, X. J.; Gao, Q.; Belleau, B.; Kraus, J. L.; Nguyen-Ba, N.; Spira, B.; Waimberg, N. A. *Antimicrob. Agents Chemoter.* 1991, 35, 1386. Norbeck, D. W.; Spanton, S.; Broder, S.; Mitsuya, H. *Tetrahedron Lett.* 1989, 33, 6263. Choi, W.-B.; Wilson, L. J.; Yeola, S.; Liotta, D. C.; Schinazi, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 9377.
3. Chun, M. W.; Shin, D. H.; Moon, H. R.; Lee, J.; Park, H.; Jeong, L. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1997, 7, 1475.

301
301

4. Kim, H. O.; Shanmuganathan, K.; Alves, A. J.; Jeong, L. S.; Beach, J. W.; Schinazi, R. F.; Chang, C.-N.; Cheng, Y.-C.; Chu, C. K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6899.
5. Belleau, B.; Brasili, L.; Chan, L.; DiMarco, M. P.; Zacarie, B.; Nguyen-Ba, N.; Jenkinson, H. J.; Coates, J. A. V.; Cameron, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 1723.
6. Mansour, T. S.; Jin, H.; Wang, W.; Dixit, D. M.; Evans, C. A.; Tse, H. L.A.; Belleau, B.; Gillard, J. W.; Hooker, E.; Ashman, C.; Cammack, N.; Salomon, H.; Belmonte, A. R.; Wainberg, M. A. *Nucleosides Nucleotides* **1995**, *14*, 627. Mansour, T. S.; Jin, H.; Wang, W.; Hooker, E. U.; Ashman, C.; Cammack, N.; Salomon, H.; Belmonte, A. R.; Wainberg, M. A. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1.
7. Efimtseva, E. V.; Mikhailov, S. N.; Meshkov, S.; Hankamäki, T.; Oivanen, M.; Lönnberg, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1409.
8. Caputo, R.; Cassano, E.; Longobardo, L.; Mastroianni, D.; Palumbo, G. *Synthesis* **1995**, 141 and previous papers cited therein.
9. Di Furia, F.; Licini, G.; Modena, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1990**, *120*, 165.
10. Nishizono, N.; Koike, N.; Yamagata, Y.; Fujii, S.; Matsuda, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7569.

303

303

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

2020
Bogotá, D.C., 27/04/2010

Abogado
Emilio Ferrero
(Apoderado)

ASUNTO

Radicación **04 2061**
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio
Folios 014

05511

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 42 a 79
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 80 a 86
Folios: 220 a 228 Memorial de 19/05/2008
Folios: 285 a 291 Memorial de 23/03/2010
- 1.3 Datos PCT:
- | | |
|-----------------------------|----------------|
| Solicitud Internacional: | PCT/CA02/00899 |
| Capítulo II | |
| Fecha Sol. Internacional: | 14/06/2002 |
| Publicación. Internacional: | WO02/102796 |
| Fecha Pub. Internacional: | 27/12/2002 |
| Fecha Inicio Fase Nacional: | 15/01/2004 |
| Solicitud Nacional: | CO 04 2061 |
| Fecha Sol. Nacional: | 14/01/2004 |
- 1.4 Prioridad: US60/298,079 de 15/06/2001.
- 1.5 Respuesta del solicitante: Folios: 213 a 245 Memorial de 19/05/2008
Folios: 273 a 295 Memorial de 23/03/2010

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

Método estereoselectivo para la preparación de análogos de nucleósido

Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 35, 37, 38: Se reivindica 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) 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.

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

Reivindicaciones 36, 39 y 40: Se reivindica 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 una gente de desprotección para el rendimiento predominante de cis compuestos de fórmula (A).

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

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.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: C 07 D ⁴⁰⁹/04 de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 15/06/2001, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO9220669	"Processes for the diastereoselective synthesis of nucleosides"	26/11/1992
D2	Artículo 1 NVO	"Asymmetric synthesis of optically active 1,3-oxathiolane nucleoside analogues"	1998
D3	Artículo 2	"Synthesis and antiviral activities of 1,3-dioxolanyl-, 1,3-oxathiolanyl- and 1,3-dithiolanylnucleosides with 2-hydroxymethyl substituents"	1997

Anterioridades D1 en los folios 181 a 198, anterioridad D2 en los folios 296 a 302, anterioridad D3 en los folios 247 a 252.

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).

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.

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

4.1 Nivel inventivo (artículo 18 D. 486)

El nivel inventivo del objeto reclamado se evaluó por comparación entre las características esenciales del proceso reivindicado y las anticipaciones técnicas reveladas por el estado del arte.

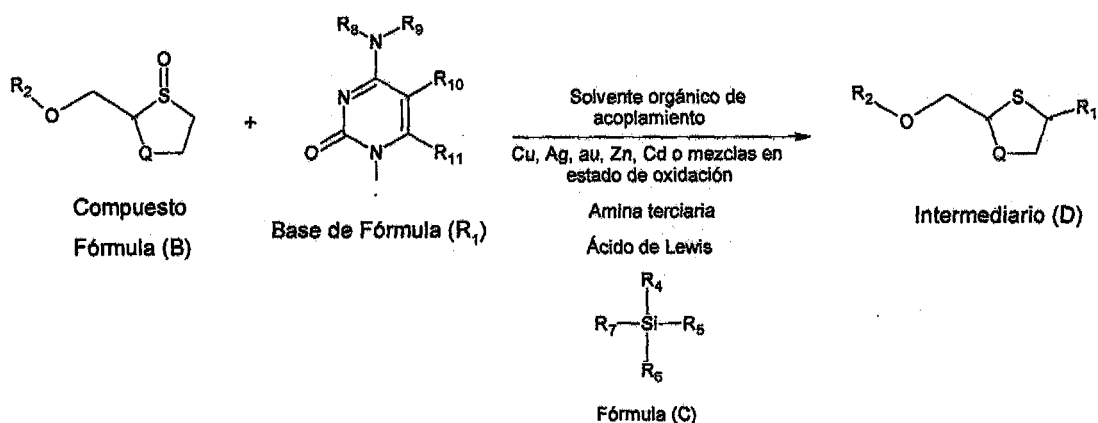
- Se reivindica un proceso estereoselectivo para formar predominantemente compuestos de la fórmula (A) que comprende las siguientes etapas:
1. Acoplamiento de un compuesto sulfóxido de fórmula (B) con una base protegida R1 en un solvente orgánico de acoplamiento tipo clorometano, cloroetano, metanonitrilo 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,

706

306

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.

Primer paso:



Donde:

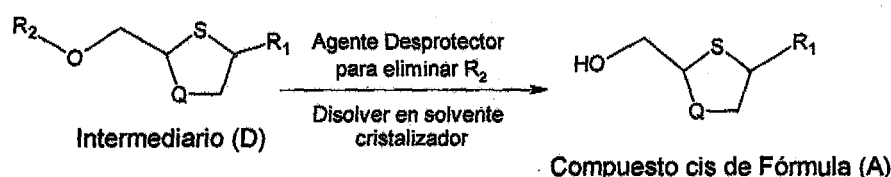
R₁ es una base seleccionado entre N4-alquilo pirimidinas, N4-ácilo pirimidinas, 4-halo-pirimidinas, N4-acetileno pirimidinas, 4-amino y N4 acilo pirimidinas, 4-hidroxiálquilo pirimidinas, entre otras.

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).

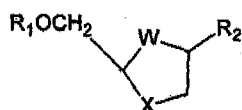
Segundo Paso:



- El estado del arte más cercano a la invención presenta el siguiente documento:

Anterioridad D1:

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



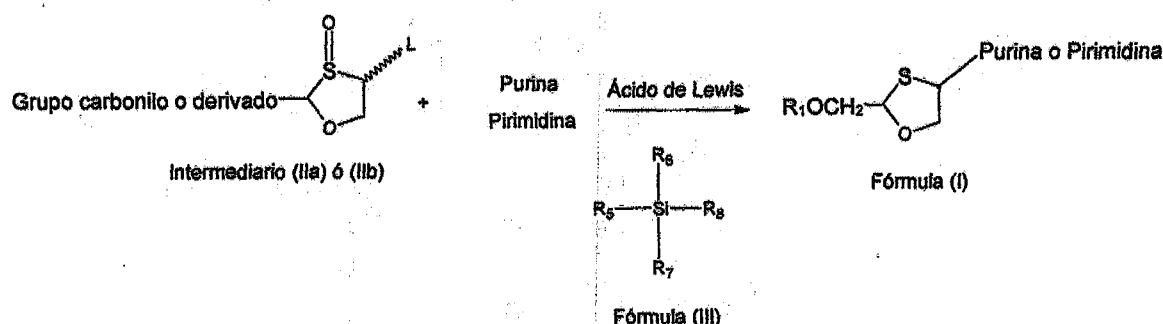
W es S, S=O, SO₂ o O

X es S, S=O, SO₂ o O

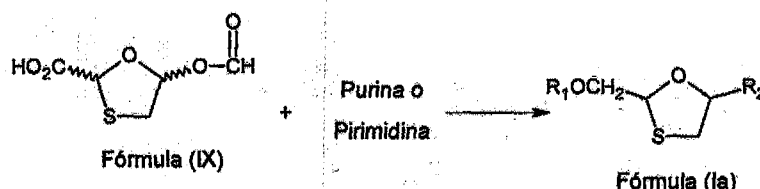
R₁ es hidrógeno o acilo

R₂ es una base de purina o pirimidina o un derivado análogo

El proceso comprende la etapa de glicosilación de un 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). El proceso revelado por la anterioridad permite obtener nucleósidos *cis*, es decir, es de carácter estereoselectivo.



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



Para la cual:

R_1 es hidrógeno o un grupo acilo

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

Anterioridad D2:

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

En el folio 300 correspondiente al antecedente se menciona el procedimiento experimental que permite acoplar un sulfóxido quiral de fórmula (E)-4¹ con N⁴-acetilcitosina.

Procedimiento:

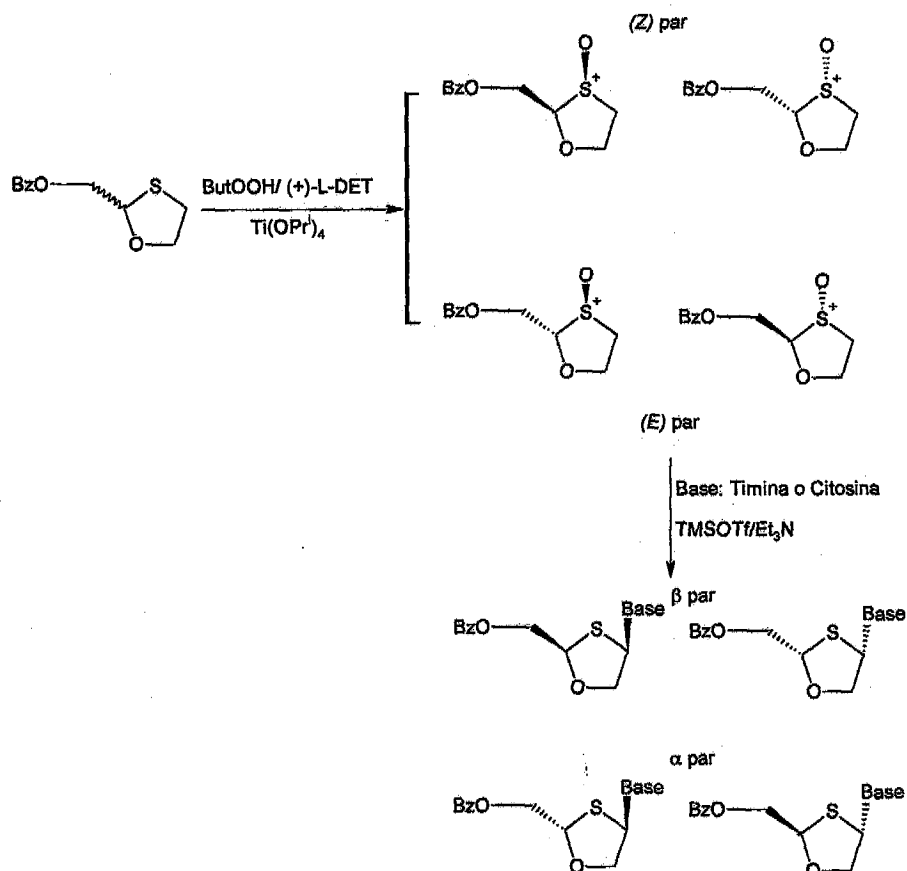
Una suspensión de N⁴-acetilcitosina (0,13g, 1,2mmol) en tolueno seco (15ml) es sometida a agitación magnética y temperatura de 0°C bajo atmósfera de nitrógeno, se le adiciona en goteo continuo y secuencial trimetilsilil triflato (TMSTf) (0,9ml, 5,0mmol) y trietilamina (0,7ml, 5,0mmol) (*Condiciones del rearrreglo de Pummerer*). Transcurridos 20 minutos se adiciona una suspensión del sulfóxido 4 (isómero E)

¹ 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.

308

308

(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.

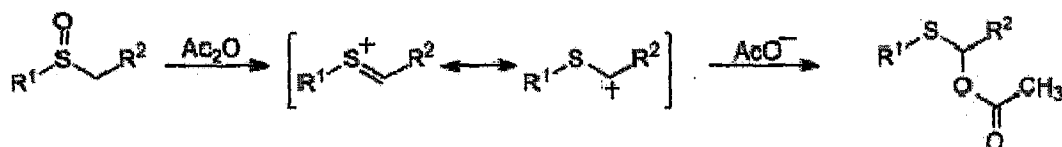


Anterioridad D3:

La anterioridad D3 revela un método de síntesis para la obtención de 1,3-dioxolanil-, 1,3-oxatolanil- y 1,3-ditolanilnucleósidos 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-oxatolanil y 1,3-ditolanil nucleósidos racémicos (3a-4b) con un grupo 2-hidroximetil se llevó a cabo a través de la reacción *Pummerer*², donde la pieza clave es la reacción del sulfóxido. Los dinucleófilos, 2-mercaptoetanol (23) y

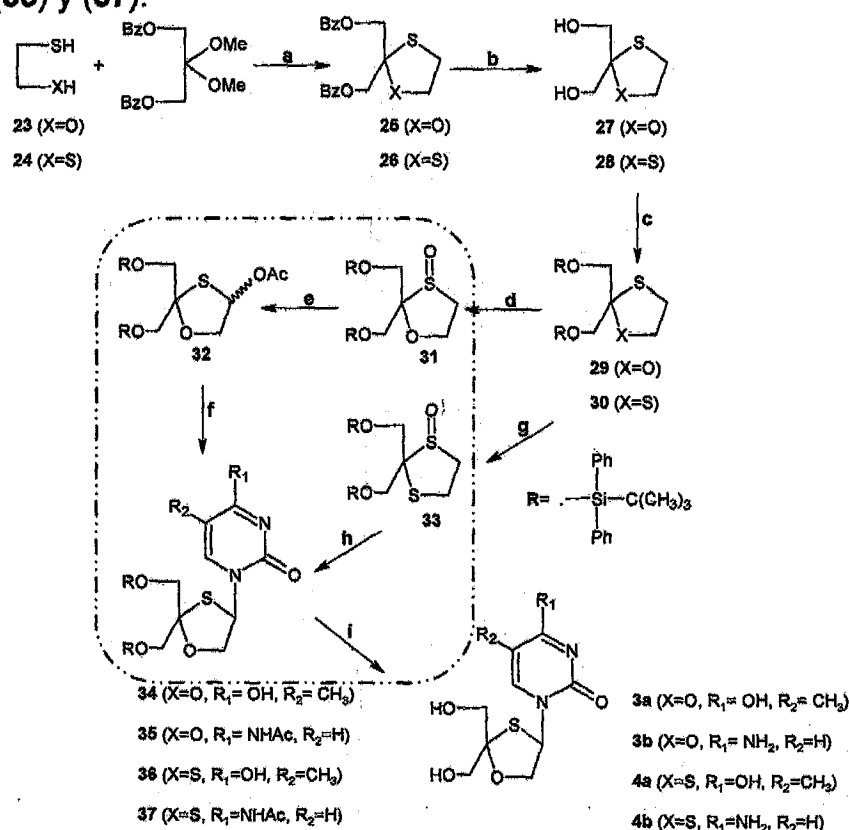
²*Pummerer Rearrangement* (formación de carbocationes). R. Pummerer, *Ber.* **43**, 1401 (1910). Rearrangement of sulfoxides to α -acyloxythioethers in the presence of acyclic anhydrides. When nucleophiles other than those derived from the anhydride are present, different functionalization is achieved:



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

1,2-etaneditiol (**24**) fueron condensados con un metil-cetal (**1**) en presencia de una cantidad catalítica de p-TsOH para obtener un anillo 1,3-oxatolano (**25**) y un 1,3-ditiolano (**26**) con un rendimiento del 73%. El tratamiento de los benzoatos (**25** y **26**) con amonio metanólico permitió 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-perbenzoico) 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%.

Por otra parte, la producción de 1,3-ditiolanil nucleósidos se puede llevar a cabo directamente por condensación del sulfóxido con una base pirimidina persilada a través de un tipo de reacción *Pummerer* utilizada para preparar un acetato de azúcar como 1,3-oxatolani-nucleósido (**34**) y (**35**). Para ello el compuesto (**30**) fue oxidado al sulfóxido (**33**) por tratamiento con ácido meta-cloro-peroxi-benzoico (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**).



Análisis de diferencias técnicas con respecto a los documentos D1 a D3:

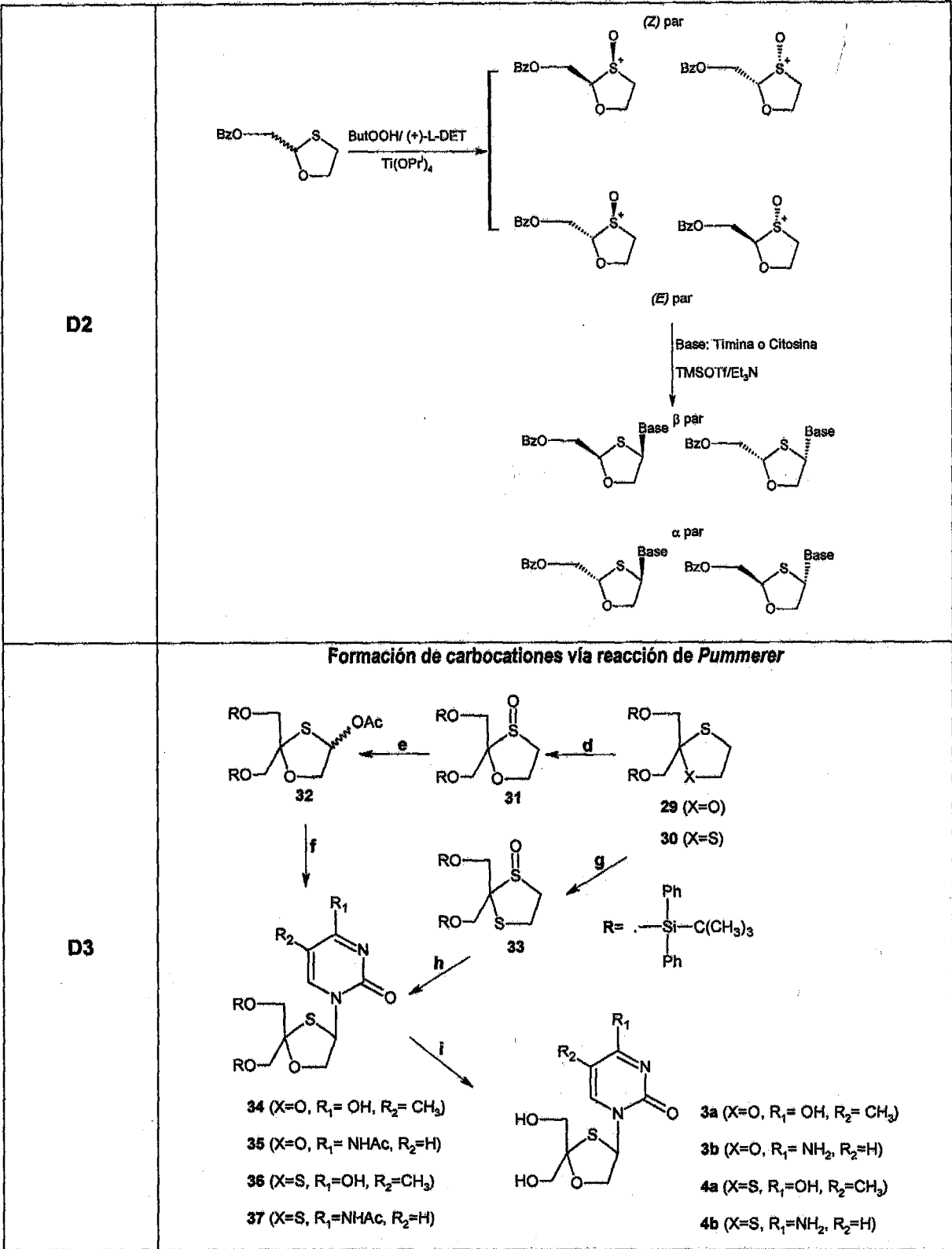
Como es posible observar, por un lado la no utilización del grupo saliente y la no desprotección del grupo metoxi a través de la eliminación del grupo acilo (R_1) son en el caso de la anterioridad **D1** las diferencias más relevantes que se encuentran con respecto a la secuencia de reacción reclamada.

Con respecto a **D2** la diferencia estriba en que la publicación no revela el segundo paso de la síntesis reivindicada que corresponde a la reacción de desprotección.

Con respecto a **D3** la diferencia estriba en que la formación del nucleósido con oxazol se produce previa reacción *Pummerer* sobre el azúcar para desproteger el átomo de azufre e incorporación de 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, se 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 estriba en que el nucleósido que se reivindica es de oxatolano, mientras que la vía análoga que presenta **D3** permite obtener nucleósidos de ditiolano.

Tabla 1. Comparación de elementos técnicos

Materia Reivindicada	Primer paso: Compuesto Fórmula (B) Base de Fórmula (R_1) Solvente orgánico de acoplamiento Cu, Ag, au, Zn, Cd o mezclas en estado de oxidación Amina terciaria Ácido de Lewis $\begin{array}{c} R_4 \\ \\ R_7 - Si - R_5 \\ \\ R_6 \end{array}$ Fórmula (C) Intermediario (D) Segundo Paso: Intermediario (D) Agente Desprotector para eliminar R_2 Disolver en solvente cristalizador Compuesto cis de Fórmula (A) R_2 = Benzilo R_1 = Base Q = O R_4, R_5, R_6 = H R_7 = F, Br, I
	Grupo carbonilo o derivado Intermediario (Ia) ó (Ib) Purina Pirimidina Ácido de Lewis $\begin{array}{c} R_6 \\ \\ R_8 - Si - R_3 \\ \\ R_7 \end{array}$ Fórmula (II) R_1OCH_2 Purina o Pirimidina Fórmula (I)



Del problema técnico objetivo y del efecto:

De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud, la invención constituye una metodología alternativa para la producción de *cis* nucleósidos en dos etapas de reacción: acoplamiento y desprotección.

Como ventajas se indican la obtención de nucleósidos de fórmula (A), sus análogos o derivados, sin el 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 que revelan 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, el documento D3 enseña la reacción en la que interviene el compuesto de partida 1,3-oxatolano que presenta un grupo sulfóxido, el 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 y 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 la base pirimidínica persilada utiliza como ácido de Lewis la sustancia: trimetilsilil trifluorometano-sulfonato (TMSOTf) a temperatura ambiente.

Y la vía alterna 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 de la 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)).

Las publicaciones del estado del arte D1 y D2 divulgan claramente 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 de fórmula (III), en el caso de la publicación D1, o en presencia de trimetilsilil triflato (TMSOTf) con la función de grupo protector y una amina terciaria como trietilamina (Et₃N) y conservación de la temperatura en 0°C como en el caso de la publicación D2.

Por su parte, el señor solicitante reivindica una primera etapa 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. La temperatura de reacción se encuentra en el rango comprendido entre: [-50°C a 30°C]. En esta etapa se obtiene un intermediario (D) en proporción *cis/trans* 2:1.

Así, a partir de la reacción descrita en D3 para la obtención de nucleósidos de 1,3-ditolano es posible derivar las características técnicas de la primera etapa de reacción descrita en el pliego reivindicatorio. Y si sumado a esto se tienen en cuenta las características de los procesos descritos por los documentos D1 o D2 que contemplan las reacciones de eliminación del grupo sulfóxido y acoplamiento, es posible 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 versada en ciencias farmacéuticas sobre la falta de altura inventiva de la materia reivindicada.

Con respecto a la segunda etapa de reacción que consiste en la desprotección del grupo que se encuentra en la posición intermedia entre los dos heteroátomos y que

se lleva a cabo, de acuerdo con el señor 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 señalar que el antecedente 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.

En consecuencia, esta Superintendencia reitera que la materia reivindicada carece de altura inventiva y por consiguiente no cumple con las disposiciones normativas del artículo 18 D. 486.

5. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO9220669	1 a 40	Nivel Inventivo
D2	Artículo 1	1 a 40	Nivel Inventivo
D3	Artículo 2	1 a 40	Nivel Inventivo

6. Respuesta a los argumentos del señor solicitante:

Mediante memorial de fecha 23/03/2010 el señor solicitante argumenta lo siguiente:

- *"el Examinador ha objetado el nivel inventivo de la presente solicitud citando cuatro anterioridades considerando que estas permitirían a una persona versada en la materia llegar de manera obvia a la solución reivindicada".*

"consideramos que el examinador ha pasado por alto los anteriores lineamientos para efectuar el estudio de nivel inventivo, pues se abstiene de señalar cuáles documentos son parte del estado del arte más cercano (al parecer son todos) y además afirma que todos ellos afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 40".

"(...) la persona medianamente versada en la materia podría determinar que la evaluación fue llevada a cabo en retrospectiva, toda vez que ha necesitado cuatro anterioridades para atacar el nivel inventivo de la invención, tomando como punto de partida la solución reivindicada para determinar cuál de los cuatro documentos señala cada una de las características reivindicadas".

En virtud de los argumentos señalados por el señor solicitante frente al presunto examen equivocado relativo a la altura inventiva de la solicitud esta Superintendencia se permite señalar lo siguiente:

Si bien es cierto que por medio de la búsqueda de antecedentes técnicos se encontraron cuatro publicaciones técnicas relacionadas con procedimientos de síntesis estereoselectivas, en ningún aparte del concepto técnico emitido se ha sugerido que a partir de la combinación de las cuatro publicaciones se derivan los elementos técnicos característicos de la materia reivindicada.

La lectura detallada del concepto técnico emitido por esta Dependencia permite concluir que los elementos técnicos característicos del proceso se derivan de manera evidente a partir de las enseñanzas que en conjunto revelan las publicaciones [D3 y D1] de manera particular.

Y para ilustrar esta situación se remite al señor solicitante a la comparación de elementos técnicos formulada en la Tabla 1 del folio 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 la publicación 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 la publicación D3 evidencia en la etapa i) que una vez obtenido el nucleósido protegido de fórmula (34) es posible someterlo a desprotección. Así, las etapas de transformación que se reivindican en la solicitud de patente evidentemente se encuentran anticipadas por el estado del arte divulgado en la publicación señalada -ver folio 250 del antecedente D3- y su combinación con el documento técnico D1 permitirían a una persona versada en la materia anticipar las características de los catalizadores utilizados para esta clase de transformación y 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 del documento D3 que fue publicado en el año 1997 se derivan los elementos técnicos que definen la secuencia de reacciones reivindicadas, en particular, a partir del esquema del folio 250, esta Superintendencia no comparte la opinión del señor solicitante cuando afirma que el examen efectuado es de tipo retrospectivo, es decir, realizado a partir del pleno conocimiento que se tenía de las características de la invención.

Como se ha demostrado, la publicación revela un proceso para la obtención de nucleósidos con aplicación en el tratamiento de enfermedades virales, tal es el caso del VIH, para ello divulga un procedimiento que permite obtener mezclas racémicas de los nucleósidos, por medio de reacciones de condensación. Y si bien es cierto, en esta publicación no se establece la posibilidad de resolver la mezcla racémica en los estereoisómeros, si se indican cuáles son las reacciones que deben llevarse a cabo para obtener los nucleósidos de 1,3-oxatolano cuando se parte de un anillo heterocíclico de cinco miembros que presenta un grupo sulfóxido.

Ahora bien, 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. En este documento se revelan procesos diastereoselectivos que utilizan un ácido de Lewis de tipo sililado con el fin de obtener nucleósidos *cis* de oxatolano.

- "(...) La presente invención permite la síntesis de nucleósidos y análogos de nucleósido con una proporción *cis/trans* mayor 2:1 por medio de un proceso de dos pasos, es decir, un paso de acoplamiento y otro de cristalización-desprotección. El paso de acoplamiento permite la obtención de un producto intermedio con una proporción *cis/trans* mayor a 2:1. Por lo tanto, una ventaja del paso de acoplamiento de la presente solicitud es que la configuración estereoquímica del producto intermedio puede ser controlada simplemente con la selección de las condiciones de reacción apropiadas como por ejemplo, la temperatura a la cual se lleva a cabo el paso de acoplamiento. Adicionalmente, el empleo de un catalizador basado en IB o IIB combinado con un paso específico de desprotección favorece la cristalización del isómero *cis* sobre el isómero *trans* permitiendo así incrementar adicionalmente la eficiencia del proceso".

Como claramente lo señala la publicación D2 -*Asymmetric synthesis of optically active 1,3-oxathiolane nucleoside analogues* - las reacciones de acoplamiento para

la obtención de antivirales como lamivudina se llevan a cabo bajo temperatura controlada de 0°C, por lo que en razón a las enseñanzas del antecedente es claro 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 utilizando las bases teóricas de la reacción de *Pummerer*. Y si las enseñanzas de esta publicación se combinan con las reveladas en la publicación **D3** es evidente que una persona versada en la materia se encontraba en capacidad de anticipar el conjunto de elementos técnicos característicos del proceso reivindicado, por lo que la conclusión razonable se deriva del incumplimiento del requisito de nivel inventivo.

- *"D1 no enseña o sugiere un proceso estereoselectivo en donde el paso de acoplamiento permita la producción de un producto intermedio que tiene una proporción *cis/trans* mayor a 2:1 tal como se especifica en las reivindicaciones 1 y 36. D1 tampoco sugiere que la proporción *cis* del isómero del producto intermedio puede ser controlada por medio de la selección de la temperatura de reacción de acoplamiento y mucho menos enseña o sugiere el empleo de un catalizador basado en IB o IIB".*

*"(...) D3, sin embargo, no enseña o sugiere un proceso estereoselectivo para preparar análogos de nucleósido con una proporción *cis/trans* mayor a 2:1".*

*"(...) D3 no enseña o sugiere que la proporción del isómero *cis* a *trans* del producto intermedio puede ser controlada por medio de la selección de la temperatura de la reacción y tampoco sugiere el empleo de un catalizador basado en IB o IIB en combinación con un paso de cristalización".*

Esta Superintendencia coincide con el señor solicitante en que el documento **D1** no menciona la proporción de isómeros *cis/trans* que permite obtener y en el documento **D3** tampoco se menciona que el proceso sea diastereoselectivo.

Sin embargo, es preciso señalar que el documento **D3** menciona el uso de un ácido de Lewis con las mismas características técnicas que el empleado por la solicitud en estudio y además establece que el proceso diastereoselectivo permite producir nucleósidos *cis* de oxatolano, razón por la cual se reitera que las enseñanzas allí divulgadas allanan el camino para que una persona versada en ciencias farmacéuticas al combinar dicha publicación con las enseñanzas del documento **D3** pueda derivar los elementos técnicos que definen al proceso reivindicado.

Finalmente es preciso señalar que cuando en el documento **D1** se establece la posibilidad de que el proceso permita obtener de manera selectiva y en mayor proporción el isómero *cis* se demuestra que este resultado no configura un verdadero salto cualitativo en la regla técnica, toda vez que fue anticipado por el estado del arte aunque no se hubiere señalado la proporción específica.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

10 ABR. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 1580

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202044

4CR