

CAVELIER

ABOGADOS

719 349

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72-05
BOGOTÁ 8, C

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
743

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-002061- -00017-0000

Fecha: 2010-09-07 17:13:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 17

Señora Directora
DIRECCIÓN 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. **5511** notificado por fijación en lista del 04 de junio de 2010.

2. Mediante memorial radicado el día 23 de julio de 2010 solicité plazo de treinta (30) días para atender el oficio No. **5511**.

3. Mediante oficio No. **5511** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio son las siguientes:

3.1 Nivel inventivo

Nuevamente se objeta el nivel inventivo de la presente solicitud, en vista de las enseñanzas de los documentos D1: WO 9220669, D2: "Asymmetric Synthesis of Optically active 1,3-oxathiolane Nucleoside Analogues" y D3: "Synthesis and Antiviral Activities of 1,3-dioxolanyl-1,3-oxathiolanyl and 1,3-dithiolanyl nucleosides with 2-hydroxymethyl substituents".

De acuerdo con los argumentos del Examinador, 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 (Et_3N) y conservación de la temperatura en $0^{\circ}C$ como en el caso de la publicación D2.

El Examinador también afirma que a partir de la reacción descrita en D3 es posible derivar las características técnicas de la primera etapa de reacción descrita en el pliego reivindicatorio, de manera que dicha enseñanza sumada a las de D1 y D2 permite concluir sobre la amplia aplicación práctica de la reacción de óxido-reducción de *Pummerer*.

4. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desean poner de presente las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

4.1 Modificación de una solicitud en trámite y aclaraciones

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 26 reivindicaciones.

Así, con el fin de diferenciar mejor la presente solicitud del arte previo se ha modificado la reivindicación 1 para especificar que R2 es benzoilo y se han insertado los elementos de la reivindicación 13.

En vista de esta modificación, se han eliminado las reivindicaciones 11, 13, 14, 24 a 30 y 32 a 35. Las reivindicaciones 12, 23 y 31 (nuevas reivindicaciones 11, 20 y 21, respectivamente) han

32A
34

sido también modificadas para reflejar las modificaciones de la reivindicación 1.

Solicitamos atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio, el cual cumple con las disposiciones de la Decisión 486.

4.2 Argumentos a favor del nivel inventivo de la solicitud

En concordancia con el artículo 18 de la Decisión 486, se establece que una solicitud es inventiva cuando la solución técnica no resulta obvia a partir de las enseñanzas contenidas en el arte previo.

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

De otro lado, el Examinador no considera que las ventajas contribuidas por la presente invención y relacionadas con la obtención de nucleósidos de la fórmula (A), sus análogos y derivados sin emplear materia prima costosa, sin pasos complicados de protección y desprotección, adiciones o eliminaciones de los substituyentes en 2' y 3', son suficientes para reconocer el nivel inventivo de la solución técnica reivindicada, por cuanto afirma que los documentos D1, D2 y D3 enseñan los mismos pasos de acoplamiento y desprotección para la obtención de nucleósidos de 1,3-oxatiolano. (2)

En vista de lo anterior y de manera respetuosa manifestamos nuevamente que nos apartamos de la opinión del Examinador cuando afirma que la presente invención no es inventiva a la luz de las enseñanzas de D1, D2 y D3.

Particularmente el Examinador continúa citando más de dos documentos para evaluar el nivel inventivo de la invención, lo cual va en contravía de las disposiciones del Manual Andino de patentes, tal como se indicó en respuesta al oficio No. 12252. Consideramos que el empleo de más de dos documentos para evaluar las distintas (1)

322 322

características técnicas de la invención resulta en todo caso no obvio para cualquier persona medianamente versada en la materia. (1)

Menciona el Examinador que el anterior argumento no es válido, toda vez que en ninguna parte del análisis se menciona la combinación de los documentos.

Sin embargo de la lectura detallada del oficio es posible establecer que se emplean apartes específicos de cada uno de los tres documentos para afirmar que las características de la invención podrían ser derivadas de cada uno de ellos.

Si fuera el caso, el Examinador solamente emplearía dos documentos para atacar el nivel inventivo y no tres, para reafirmar algo que sería obvio a partir de la combinación de sólo dos documentos.

Para la persona medianamente versada en la materia nunca resultaría obvio tomar enseñanzas de tres documentos diferentes para derivar cada una de las características de la invención.

En el mismo sentido y tal como se mencionó anteriormente, el Examinador está a cargo de colocarse al momento en el que el inventor se enfrentó al problema técnico y sin tomar la invención estudiada como punto de partida, toda vez que bajo dicho análisis toda invención resultaría obvia. Lo que el Examinador debe tomar como punto de partida es el problema técnico y el estado de la técnica existente en ese momento para analizar si es posible derivar de allí la solución técnica reivindicada. (3)

De lo anterior, es claro que el Examinador sí tiene en cuenta la combinación de las enseñanzas de los tres documentos citados, lo cual no es admisible de acuerdo con la práctica internacional actual en materia de examen de nivel inventivo de una solicitud de patente.

De la misma manera, tal como se señaló en respuesta al oficio No. 12252, ni el documento D1 ni el documento D3 enseñan un proceso en donde la proporción cis/trans de los nucleósidos obtenidos puede ser fácilmente controlada con el empleo de las condiciones de reacción apropiadas. Tampoco, ninguno de estos documentos enseña o sugiere un (4)

323
323

proceso en donde la configuración estereoquímica de los nucleósidos obtenidos está influenciada por el producto intermedio de la reacción, tal como se revela en la presente invención.

Adicionalmente el mismo Examinador reconoce que el documento D1 no menciona la proporción de isómeros cis/trans que permite obtener y que el documento D3 tampoco menciona que el proceso sea diastereoselectivo. (5)

Teniendo en cuenta los comentarios del Examinador, es posible determinar que su análisis está dirigido a describir el preámbulo de una reivindicación de mejoramiento (reivindicación Jepson) y que no considera la presente invención como un todo, reconociendo las ventajas que provee sobre el arte previo. (6)

Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia puede determinar que ni D1 ni D3 resultan documentos relevantes en la evaluación del nivel inventivo de la presente solicitud.

De otra parte, en vista de los contenidos de D2, deseamos poner de presente que la invención reivindicada se relaciona con una síntesis química en donde se emplean compuestos sulfóxidos de oxatolano y catalizadores específicos de metales de transición, permitiendo reacciones químicas bajo condiciones específicas, las cuales dan lugar predominantemente a la preparación de cis nucleósidos de 1,3 oxatolano y a la síntesis preferencial de cis nucleósidos (-) y (+). Por lo tanto, la presente invención permite el acoplamiento de los compuestos de fórmula (B) con la base R1 reivindicada cuando R2 en la fórmula (B) es benzilo, tal como se especifica en la nueva reivindicación 1. De este modo, la presente invención se relaciona con el campo de la catálisis, el cual es notablemente impredecible. (7)

D2 señala en su página 1456:

"Algunos resultados preliminares mostraron que el ee se ve afectado por la naturaleza del grupo protector hidroximetil. Por ejemplo, el reemplazo del grupo benzilo con el grupo tert-butil difenil silil conllevó a la desaparición de cualquier exceso enantiomérico". (8)

Racemización:

Transformación de un compuesto
ópticamente activo en neutro por
combinación con su opuesto óptico
o por su conversión en racémico

724324

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

8

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

9

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

* racemización!

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

*

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

10

328
325

aplicables a la formación estereoselectiva de nucleósidos de oxatolano.

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

(9)

D2 por lo tanto no provee ninguna sugerencia de un proceso estereoselectivo para la formación de nucleósidos de oxatolano con una proporción beta/alfa mayor y adicionalmente, la afirmación de la desaparición del exceso enantiomérico no es aplicable a dicha formación estereoselectiva de nucleósidos de oxatolano.

En vista de lo anterior, el proceso de las reivindicaciones 1 a 26 no resulta obvio para la persona medianamente versada en la materia en vista de las enseñanzas de D1, D2 y D3 tomados de manera separada o en combinación, de acuerdo con los estándares del método problema-solución para el estudio del nivel inventivo de una solicitud de patente y que de acuerdo con el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, deben aplicar las Oficinas de Patentes de los países Miembros.

Solicitamos atentamente tener en cuenta estos argumentos así como los argumentos anteriormente presentados y los cuales consideramos son suficientes para demostrar que la presente invención es **inventiva**, no sólo porque no resulta obvia a la luz de las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3 sino porque además provee ventajas sobre los procedimientos revelados en dichos documentos, siendo un indicio de nivel inventivo.

Finalmente, deseamos poner de presente, que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre la misma y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

CAVELIER

ABOGADOS

326
326

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 26 reivindicaciones
- Formulario de modificaciones

Señora Directora,

Luiz Clemencia De Paez
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

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

JMS\JMS\ID-177701\WPC16516

No. M-2010-177701\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 H4S 2C9, Canadá Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@caveller.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@caveller.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>35.456.344</u> T. P. <u>23.555</u>
4	Número de expediente: <u>04.002.061</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 26 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. _____ Fecha: _____	
7	Anexos ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$114.000, por concepto de modificaciones. ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	

328 328

8

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA: *Luz Clemencia de Paez*

C.C. 35.456.344 de Usaquen T.P.A. 23.558

JMS

11

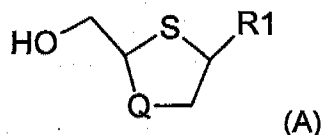
Reindicaciones

Folios 329-334

Radados el 7 / sept / 2010

REIVINDICACIONES

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

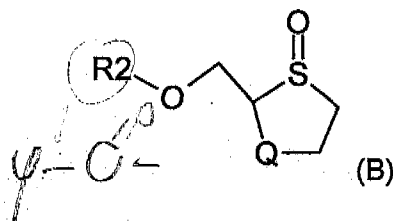


Donde,

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 acoplamiento de un compuesto sulfóxido de fórmula (B):



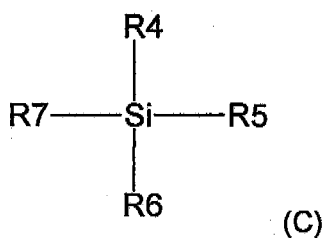
donde,

R2 es benzoilo

con una base protegida R1 en un solvente orgánico de acoplamiento bajo la presencia de una cantidad catalítica de Cu^+ , Cu^{2+} , Ag^+ , Au^+ , Au^{3+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} o combinaciones de los mismos.

una amina terciaria; y

un ácido de Lewis de fórmula (C):



~~330~~
330

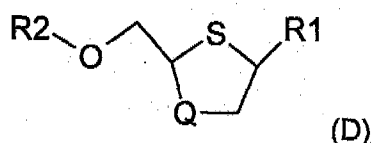
donde,

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

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 C₁₋₈ alquilo sustituido opcionalmente por C₁₋₃ alquilo, C₁₋₁₀ 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 C₁₋₈ cloroalquilo, un C₁₋₈ cloroalquenilo, un C₆₋₁₀ cloroarilo, C₁₋₈ alquilonitrilo, o mezclas de los mismos.

331
5-331

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^+ , Cu^{2+} , Zn^{2+} o combinaciones de los mismos.
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 dicha cantidad catalítica de Cu^+ , Cu^{2+} , Ag^+ , Au^+ , Au^{3+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} o combinaciones de los mismos, es 0.25% molar o 100% molar.
12. Un proceso según la reivindicación 1, donde la amina terciaria está en una cantidad de 1 eq a 4 eq.
13. 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.
14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 13, donde el agente de acoplamiento orgánico se encuentra en una cantidad de 10 a 30 mL por gramo de sulfóxido.
15. Un proceso según la reivindicación 1, donde el acoplamiento se lleva a cabo a una temperatura entre 40 grados Celsius y -50 grados Celsius.
16. Un proceso según la reivindicación 15, donde el acoplamiento se lleva a cabo a una temperatura entre 30 grados Celsius y -40 grados Celsius.
17. Un proceso según la reivindicación 1, donde el agente desprotector se encuentra en una cantidad entre 0,1% molar y 50% molar.

332
332

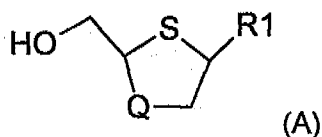
18. Un proceso según la reivindicación 17, donde el agente desprotector está en una cantidad entre 5 y 20% molar.

19. Un proceso según la reivindicación 17, 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, C₁₋₁₂ alquilo y C₁₋₁₂ acilo.

20. Un proceso según la reivindicación 1, donde dicho acoplamiento es llevado a cabo bajo la presencia de una cantidad catalítica de CuCl₂, CuCl, CuBr, CuI, CuSCN, ZnBr₂, Cu(II)acetilacetato o combinaciones de los mismos.

21. 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⁺, Cu²⁺, Ag⁺, Au⁺, Au³⁺, Zn²⁺, Cd²⁺ o combinaciones de los mismos.

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

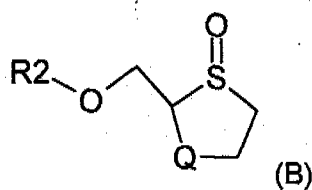


donde,

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

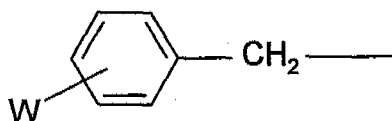
Q es oxígeno;

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



donde,

R2 es



333
333

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

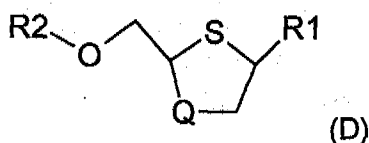
Z1, Z2 y Z3 son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, C₁₋₂₀ alquilo sustituido opcionalmente por flúor, bromo, cloro, yodo; C₇₋₁₀ aralquilo, sustituido opcionalmente por flúor, bromo, cloro o yodo; y C₆₋₁₀ arilo sustituido opcionalmente por flúor, bromo, cloro o yodo.

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

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

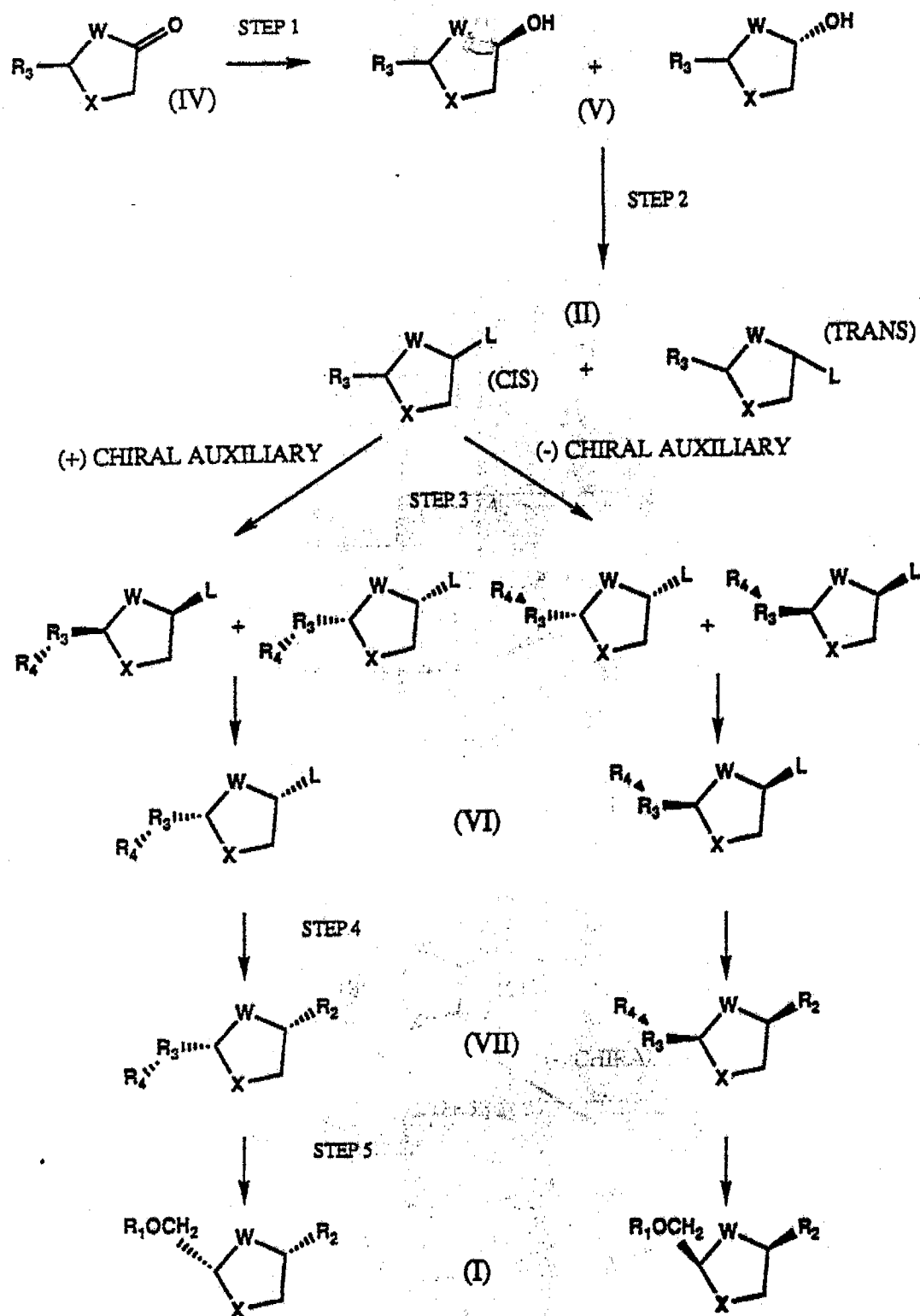
24. Un proceso según la reivindicación 23, donde dicho catalizador es Cu⁺, Cu²⁺ o Zn o combinaciones de los mismos resultando en un porcentaje de rendimiento predominante para cis compuestos de fórmula (A) igual o mayor al 50%.

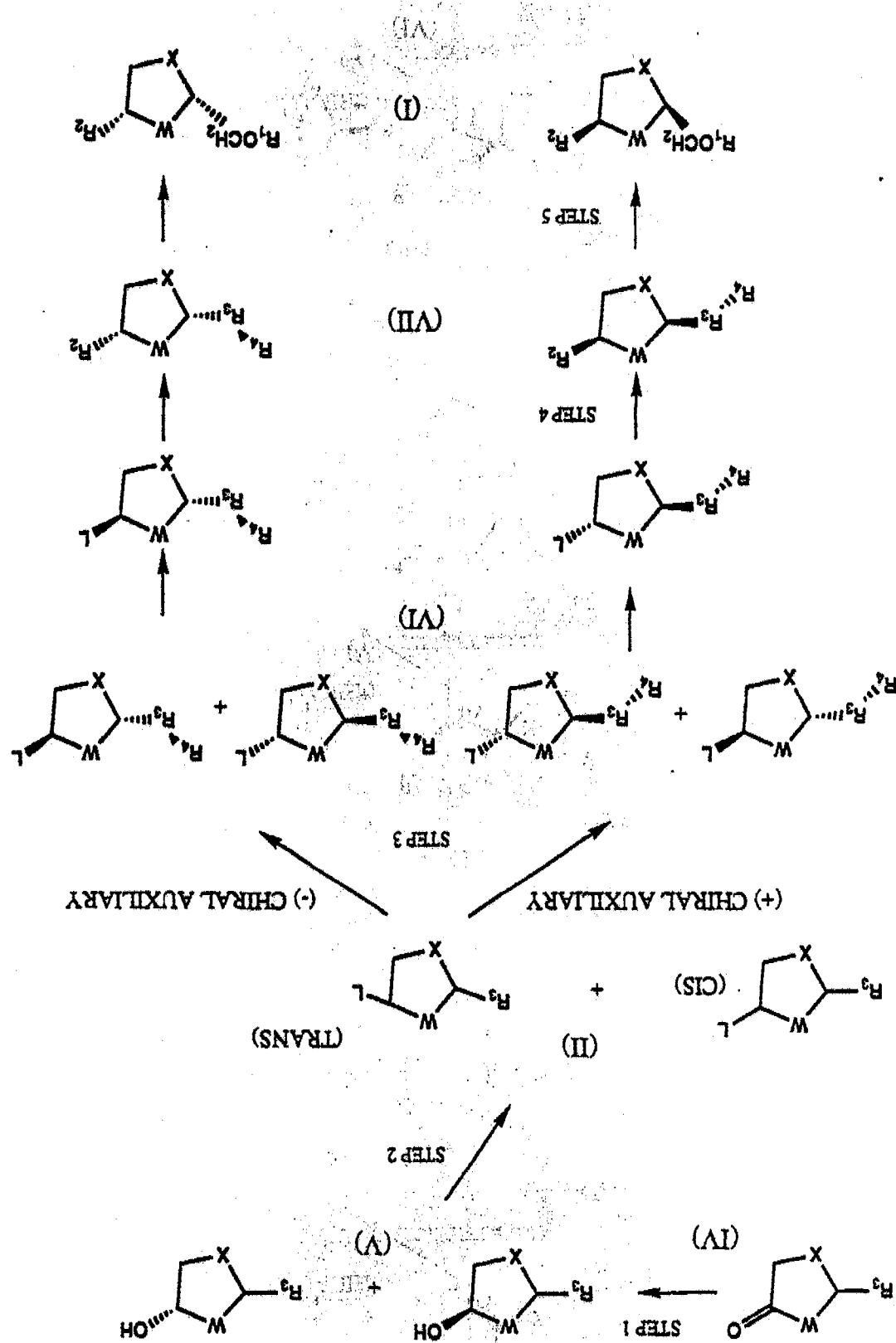
25. Un proceso según la reivindicación 22, donde la proporción cis/trans está entre 3 a 1 y 4 a 1.

334
334

26. Un proceso según la reivindicación 25, 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-177739\WPC16516

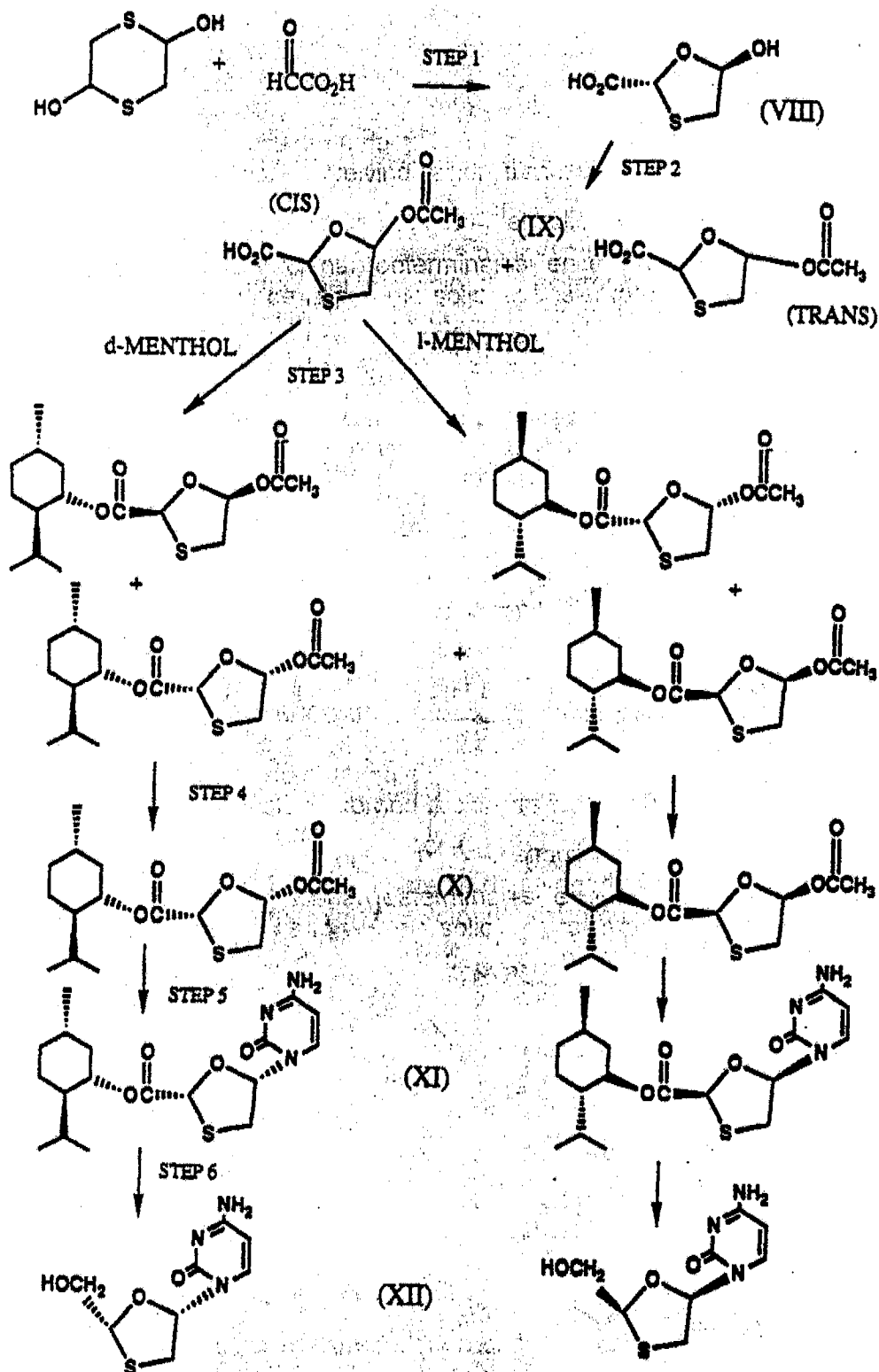
335
335
D1- 14 -
SCHEME 1A



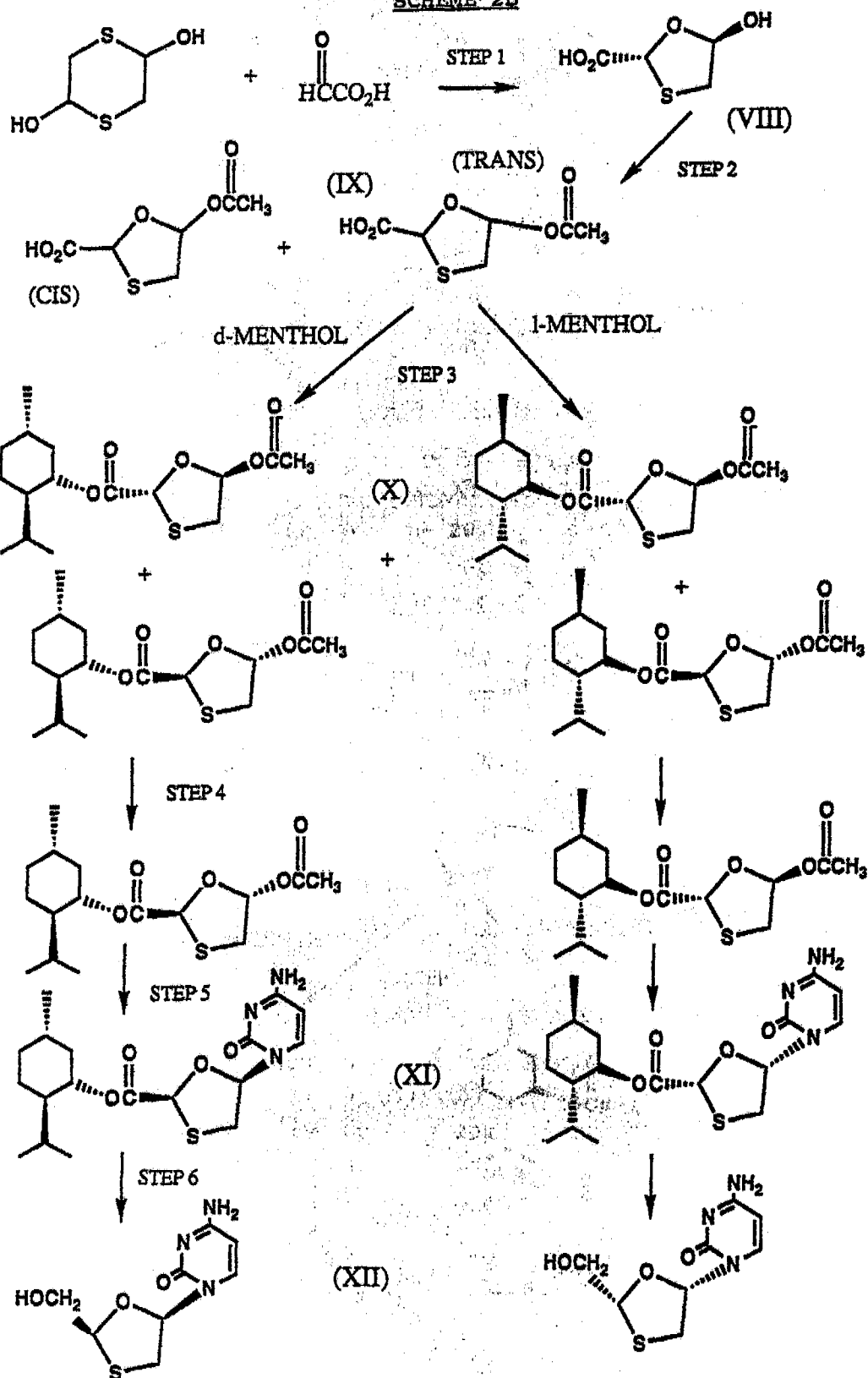
SCHEME 1B

337
330

SCHEME 2A



SCHEME 2B



339
339

- 21 -

The various steps illustrated in Schemes 2A and 2B may be briefly described as follows:

Step 1: A mercaptoacetaldehyde monomer, preferably produced from a dimer, such as 2,5-dihydroxy-1,4-dithiane, in an appropriate solvent (preferably t-butylmethyl ether) is reacted with glyoxylic acid to give exclusively the trans-hydroxy acid of formula (VIII).

Step 2: The acid of formula (VIII) is reacted with an acid chloride, such as acetyl chloride in the presence of pyridine and an acylation catalyst, such as 4-dimethylaminopyridine, or preferably with an acid anhydride such as acetic anhydride in the presence of acetic acid and an acylation catalyst, such as sulfuric acid, to give a diastereomeric mixture of cis- and trans-acetoxy acids of formula (IX).

The racemic diastereomeric acid mixture obtained in Step 2 is fractionally crystallized using any combination of solvents (preferably benzene and ether) to give exclusively either the cis- or the trans-acetoxy acid of formula (IX) each as a racemic mixture.

Step 3: Either the cis- or the trans-acetoxy acid of formula (IX) is reacted with an appropriate chiral auxiliary preferably, 1-menthol or d-menthol, in a suitable organic solvent, such as dichloromethane, using an activating agent, such as dicyclohexylcarbodiimide, and an esterification catalyst, such as 4-dimethylaminopyridine, to give a diastereomeric mixture of the cis- or trans-esters respectively.

Alternatively, the compound of formula (IX) may be converted to an acid chloride by any means known in the art, such as with oxalyl chloride in an appropriate solvent, e.g., dichloromethane or N,N-dimethylformamide. The acid chloride is then reacted

340
340

- 22 -

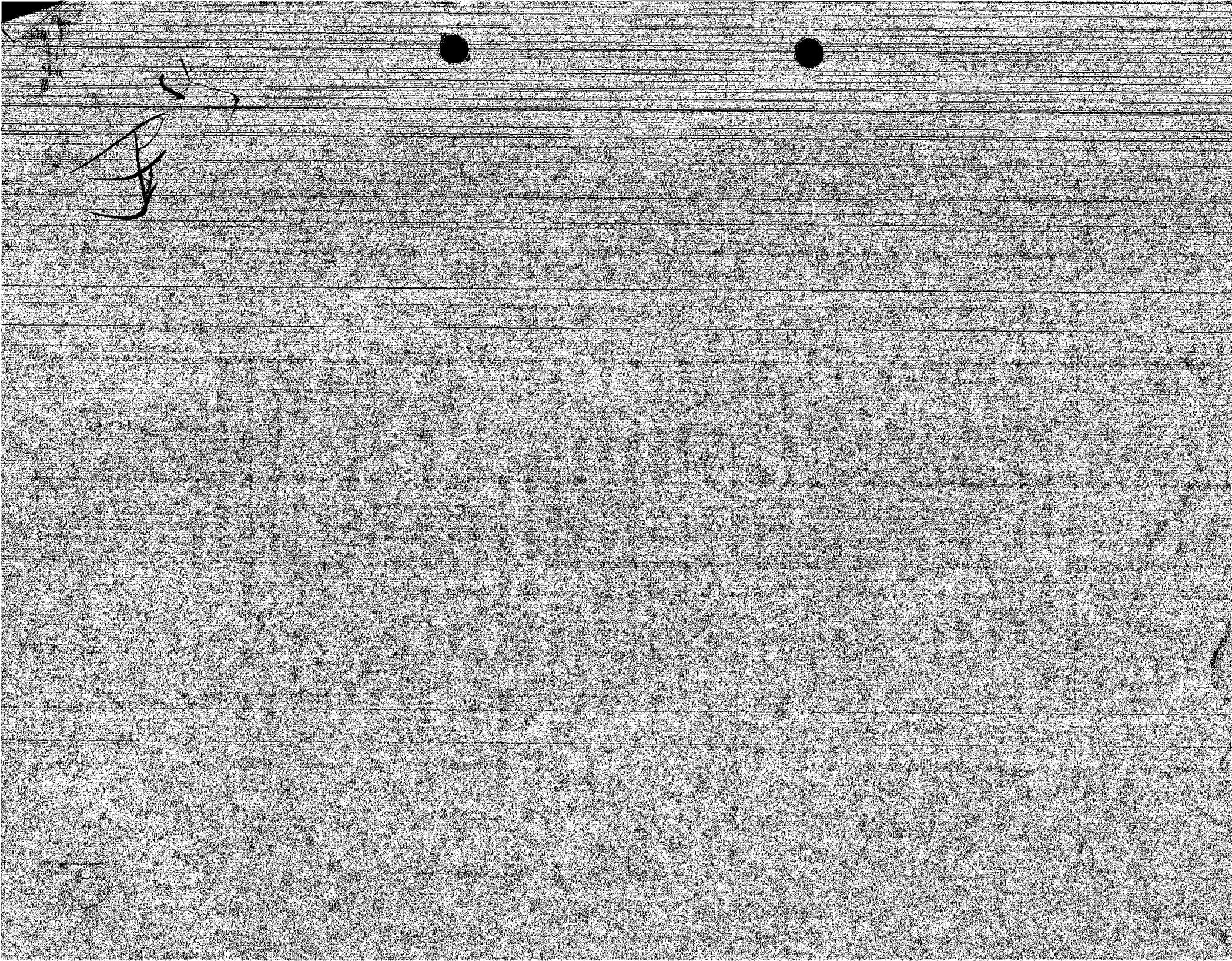
with a chiral auxiliary in a suitable organic solvent using an esterification catalyst.

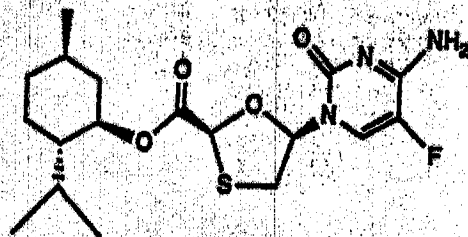
Step 4: The above diastereomeric mixture of either the *cis*- or the *trans*-esters is fractionally
5 crystallized using any combination of solvents (preferably ether and petroleum ether (40-60°C)) preferably at low temperature to give exclusively the *cis*- or the *trans*-acetoxymethyl ester of formula (X), respectively.

10 Step 5: Either the *cis*- or the *trans*-acetoxymethyl compound of formula (X) is reacted with cytosine or other purine or pyrimidine base or analogue thereof. The purine or pyrimidine base or analogue is preferably previously silylated with hexamethyldisilazane or more
15 preferably silylated in situ with *t*-butyldimethylsilyl triflate in a compatible organic solvent, such as dichloromethane containing a hindered base preferably 2,4,6-collidine. A Lewis acid of formula (III), preferably iodotrimethylsilane or trimethylsilyl
20 triflate, is then added to give the *cis*-compound of formula (XI) in a highly diastereoselective manner.

Step 6: The optically active *cis*-nucleoside of formula (XI) is reduced stereospecifically with a reducing agent preferably lithium triethylborohydride
25 or more preferably lithium aluminum hydride in an appropriate solvent such as tetrahydrofuran or diethyl ether to give the compound of formula (XII) and menthol.

A second process for the diastereoselective
30 synthesis of compounds of formula (I) is illustrated by Schemes 3A and 3B and 4A and 4B. In the process of Schemes 3A and 3B carbonyl-sugar with an R_3 substituent at C4' is reacted with a chiral auxiliary (R_4) to give a diastereomeric mixture of two optically active chiral



341341
D1Example 18(1'R,2'S,5'R)-MENTHYL-5R-(5"-FLUOROCYTOSIN-1"-YL)-1,3-OXATHIOLANE-2S-CARBOXYLATE

To a suspension of 5-fluorocytosine (155 mg, 1.2 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) at room temperature under an argon atmosphere was added, successively, 2,4,6-collidine (0.317 mL, 2.4 mmol) and t-butyldimethylsilyl trifluoromethane-sulfonate (0.551 mL, 2.4 mmol). The resultant mixture was stirred for 15 minutes and a clear solution was obtained. A solution of (1'R,2'S,5'R)-menthyl-5R-acetoxy-1,3-oxathiolane-2S-carboxylate (330 mg, 1 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) was introduced, followed by iodotrimethylsilane (0.156 mL, 1.1 mmol). Stirring was continued for 3 hours. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 (20 mL) and washed successively with saturated aqueous NaHSO_3 , water, brine and then was concentrated. The residue was taken up in ether-hexanes (1:1, 10mL) and saturated aqueous NaHCO_3 (2 mL) and stirred at room temperature for 15 minutes. The aqueous layer was removed and the organic phase was centrifuged to afford a white solid which was washed with hexanes (3x5 mL) and then dried under vacuum. The product (1'R,2'S,5'R)-menthyl-5R-(5"-fluorocytosin-1"-yl)-1,3-oxathiolane-2S-carboxylate (350 mg, 88%) thus obtained contained about 6% of (1'R,2'S,5'R)-menthyl-5S-(5"-fluorocytosin-1"-yl)-1,3-

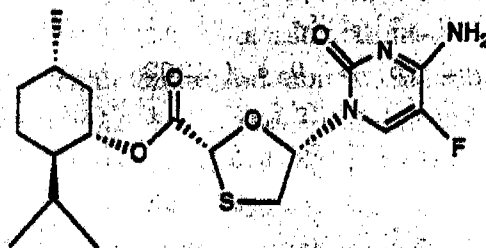
342
342

- 61 -

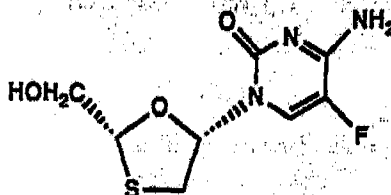
oxathiolane-2S-carboxylate (NMR). This material was recrystallized from MeOH/CH₂Cl₂/benzene to give a crystalline product: $[\alpha]_D^{26} +22^\circ$ (c, 0.19, MeOH); m.p. 216-218°C, ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.78 (d, 3H, J= 7Hz), 0.91 (t, 6H, J=7.3 Hz), 1.00 (m, 2H), 1.39-2.04 (m, 7H), 3.12 (dd, 1H, J=6.6 Hz, 6.1 Hz), 3.52 (dd, 1H, J=4.7 Hz, 6.1 Hz), 4.79 (dt, 1H, J=4.4 Hz, 4.3 Hz), 5.46 (s, 1 H), 5.75 (bs, 1H, exchangeable), 6.42 (5t, 1H, J=5.0 Hz), 8.10 (bs, 1H, exchangeable), 8.48 (d, 1H, J=6.6 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃-DMSO-d₆): δ 16.7, 21.2, 22.4, 23.7, 26.6, 31.8, 34.4, 36.6, 40.5, 47.2, 77.1, 79.1, 90.8, 126.3 (d, J=33 Hz), 137.1 (d, J=244 Hz), 154.2, 158.3 (d, J=15 Hz), 170.1.

Example 19

15 (1'S,2'R,5'S)-MENTHYL-5S-(5"-FLUOROCYTOSIN-1"-YL)-1,3-OXATHIOLANE-2R-CARBOXYLATE



To a suspension of 5-fluorocytosine (180.0 mg, 1.4 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) at room temperature under an argon atmosphere was added, successively, 2,4,6-collidine (0.46 mL, 3.5 mmol) and t-butyldimethylsilyl trifluoromethane-sulfonate (0.67 mL, 2.9 mmol). The resultant mixture was stirred for 15 minutes and a clear solution was obtained. A solution of (1'S,2'R,5'S)-menthyl-5S-acetoxy-1,3-oxathiolane-2R-

343
-347Example 212R-HYDROXYMETHYL-5S-(5'-FLUOROCYTOSIN-1'-YL)-1,3-OXATHIOLANE

To a stirred THF (2 mL) suspension of lithium
5 aluminum hydride (22 mg, 1.13 mmol) at ambient
temperature under an argon atmosphere was slowly added
a solution of (1'R, 2'S, 5'R)-menthyl-5S-(5"-
fluorocytosin-1"-yl)-1,3-oxathiolane-2R-carboxylate (91
mg, 0.23 mmol) in THF (8 mL). The reaction mixture was
10 allowed to stir for 2 hours, and was quenched by
addition of methanol (3 mL), followed by silica gel (5
g). The resultant slurry was stirred for 30 minutes.
The mixture was then passed through a short pad of
Celite and silica gel eluted with a 1:1:1 mixture of
15 EtOAc-hexane-Methanol (10x5 mL). The eluate was
concentrated and subjected to silica gel column
chromatography (EtOAc-hexane-methanol, 1:1:1) to give a
gummy solid. This solid was dried azeotropically with
toluene to give 45 mg (80%) of the desired product:
20 $[\alpha]_D^{26} -119^\circ$ (c, 1.01, MeOH), ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.14
(dd, 1H, J=4.3, 11.9 Hz), 3.42 (dd, 1H, J=5.3, 11.9
Hz), 3.76 (m, 2H), 5.18 (m, 1H), 5.42 (t, 1H, J=4.8
Hz), 6.14 (m, 1H), 7.59 (br m, 1H, exchangeable), 7.83
(br m, 1H exchangeable), 8.20 (d, 1H J=7.66 Hz).

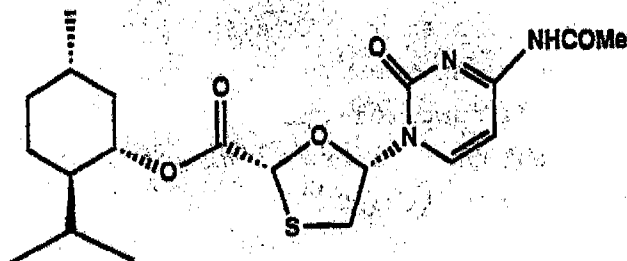
344
-344

- 70 -

(1H), 3.60-3.72 (2H), 4.45 (1H), 5.05-5.09 (1H), 5.27 (1H), 5.59-5.62 (1H), 6.71-6.76 (1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 32.6, 63.2, 64.2, 84.7, 87.9, 94.4, 106.6, 128.6, 164.4.

5 Example 27

(1'S,2'R,5'S)-MENTHYL-5S-(N-4"-ACETILCYTOSIN-1"-YL)-1,3-OXATHIOLANE-2R-CARBOXYLATE

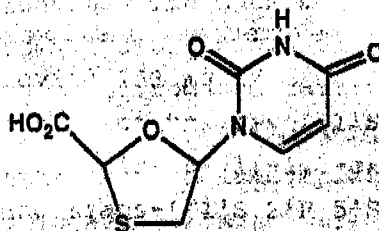


To a stirred suspension of N-4-acetylcytosine (68 mg, 0.4 mmol) in dichloromethane (0.5 mL) containing 2,4,6-collidine (105 μL , 0.8 mmol) under an argon atmosphere was added trimethylsilyl trifluoromethane-sulphonate (155 μL , 0.8 mmol). The resulting mixture was stirred for 15 minutes to give a homogeneous solution. The substrate, (1'S,2'R,5'S)-menthyl-5S-acetoxy-1,3-oxathiolane-2R-carboxylate (110 mg, 0.333 mmol) was introduced into the above solution in one batch. In a separate flask equipped with a condensor, a solution of hexamethyldisilazane (34 μL , 0.167 mmol) and iodine (42 mg, 0.167 mmol) in dichloromethane (0.5 mL) was refluxed under argon atmosphere for 30 minutes. After it had cooled to room temperature, the purple solution formed was transferred, via a syringe, into the mixture containing the substrate and silylated base.

345
340

- 71 -

The reaction mixture was kept at room temperature for 7 hours and then was quenched with a solution of a 1:1 mixture of saturated NaHCO_3 and $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. The resulting mixture was stirred for 5 minutes and then was transferred to a separatory funnel with the aid of more dichloromethane. The aqueous phase was removed and the organic layer was washed with saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, water, brine and then was dried (Na_2SO_4). The solvent was removed under reduced pressure to provide 153 mg of crude product. To determine the ratio of the *cis*-[(1'S,2'R,5'S)-menthyl-5S-(N-4"-acetylcytosin-1"-yl)-1,3-oxathiolane-2R-carboxylate] and *trans*-[(1'S,2'R,5'S)-menthyl-5R-(N-4"-acetylcytosin-1"-yl)-1,3-oxathiolane-2R-carboxylate] product isomers, the crude product was subjected to ^1H NMR analysis in CDCl_3 . Judging from the signals of the C6 protons of the cytosine moiety, the ratio of *cis* [δ 8.70 (d, $J=7.6$ Hz)] to *trans* [δ 7.79 (d, $J=7.6$ Hz)] was determined to be 7:1.

20 Example 28CIS-2-CARBOXYL-5-(URACIL-1'-YL)-1,3-OXATHIOLANE

Iodotrimethylsilane (118 μL , 0.832 mmol) was added to a stirred suspension of bis-trimethylsilyl-uracil (122 mg, 0.475 mmol) and *trans*-2-carboxyl-5-

346
~~346~~

- 72 -

- acetoxy-1,3-oxathiolane (76 mg, 0.396 mmol) in dichloromethane (2.5 mL) containing collidine (53 μ L, 0.396 mmol). The resultant mixture was stirred for 18 hours at room temperature under argon atmosphere and
- 5 then was quenched by the addition of 5 mL of a 0.5 M solution of sodium carbonate. The aqueous phase was acidified with 1 M HCl solution to pH 4, followed by extraction with tetrahydrofuran (3x6 mL). The combined extract was dried over $MgSO_4$ and the solvent was
- 10 removed under reduced pressure. The crude product obtained was triturated with dichloromethane to provide a white suspension. The white solid was isolated by centrifugation and was dried under vacuum to afford 27 mg of the desired product whose 1H NMR spectrum
- 15 indicated the presence of a small amount of uracil (ca. 10%) and an isomeric purity of $\geq 95\%$. The title compound displayed the following spectral characteristics: 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ : 2.26 (d of d, 1H, $J=4.9, 12.3$ Hz), 3.49 (d of d, 1H, $J=5.2, 12.4$ Hz),
- 20 5.57 (s, 1H), 5.71 (d of d, 1H, $J=2.2, 8.0$ Hz; this signal collapsed to a doublet on treatment with D_2O ($J=8.2$ Hz)), 6.29 (t, 1H, $J=5.2$ Hz), 8.07 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 11.41 (br s, 1H, exchanged with D_2O).

347

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 04 2061

Clasificación Internacional (IPC): C 07 D ⁴⁰⁹/04

Concepto Técnico No. 3774

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 48 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
Folios: 319 a 334 Memorial de 07/09/2010

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

Método estereoselectivo para la preparación de análogos de nucleósido

Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 21, 23 y 24: 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 (G).

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 22, 25 y 26: 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	"Asymmetric synthesis of optically active 1,3-oxathiolane nucleoside analogues" ¹	1998
D3	Artículo 2	"Synthesis and antiviral activities of 1,3-dioxolanyl-, 1,3-oxathiolanyl- and 1,3-dithiolanylnucleosides with 2-hydroxymethyl substituents" ²	1997

Anterioridades D1 en los folios 181 a 198 y 335 a 346, anterioridad D2 en los folios 296 a 302, anterioridad D3 en los folios 247 a 252.

El documento D1 - WO9220669 - hace referencia a una síntesis diastereoselectiva para la fabricación de *cis*-nucleósidos y derivados ópticamente puros, así como sus intermediarios de reacción.

La publicación científica D2 revela un procedimiento de síntesis asimétrica para la fabricación de análogos de nucleósido ópticamente activos, derivados del núcleo de 1,3-oxatiolano, en donde se menciona que la clave del proceso estriba en la fabricación del correspondiente sulfóxido quiral.

La publicación científica D3 revela un procedimiento de síntesis para la fabricación de 1,3-dioxolanil, y 1,3-oxatiolanil y 1,3-ditiolanilnucleósidos que presentan sustituyentes de tipo hidroximetil y que presentan actividad antiviral.

4. Respuesta a los argumentos del señor solicitante:

Mediante memorial de fecha 07/09/2010 el señor solicitante argumenta lo siguiente:

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

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

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

"Particularmente el Examinador continua citando más de dos documentos para evaluar el nivel inventivo de la invención".

"(...) Consideramos que el empleo de más de dos documentos para evaluar las distintas características técnicas de la invención resulta en todo caso no obvio para cualquier persona medianamente versada en la materia".

En la oportunidad jurídica anterior se le indicó al señor solicitante que si bien es cierto que por medio de la búsqueda de antecedentes técnicos se encontraron varias publicaciones técnicas relacionadas con procedimientos de síntesis estereoselectivas, en ningún aparte del concepto técnico emitido por parte de esta Superintendencia se sugirió que a partir de la combinación de las tres publicaciones citadas se derivaban los elementos técnicos característicos de la materia reivindicada, *contrario sensu*, en el acápite "Del problema técnico objetivo y del efecto" se le indicó al señor solicitante que en virtud de las enseñanzas que revelaron las publicaciones técnicas [D1 y D3] o bien, [D2 y D3] era posible derivar las características técnicas del proceso reivindicado -ver folio 312 -

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 demuestra en la etapa i) que una vez obtenido el nucleósido protegido de fórmula (34) es posible someterlo a desprotección. Mientras que la resolución de mezclas para la obtención de nucleósidos ópticamente activos se ha venido aplicando desde la década del 90 y la

primera reacción de la secuencia reivindicada - que corresponde al acoplamiento - fue divulgada por la publicación D1, toda vez que en este documento se revelan procesos diastereoselectivos que utilizan un ácido de Lewis de tipo siliado con el fin de obtener nucleósidos *cis* de oxatolano.

De esta manera, las etapas de transformación que se reivindican en la solicitud de patente evidentemente se encuentran anticipadas por el estado del arte divulgado en la publicación señalada -ver folio 250 del antecedente D3- y es mediante su combinación con el documento técnico D1 la que le permitiría a una persona versada en la materia anticipar las características de los catalizadores utilizados para esta clase de transformación, así como las características fisicoquímicas de los solventes involucrados en la primera etapa en la que se produce la eliminación del grupo sulfóxido y el acoplamiento.

Y dado que a partir de las enseñanzas del documento D3 se derivan los elementos técnicos que definen la secuencia de reacciones reivindicadas, en particular, a partir del esquema del folio 250, esta Superintendencia se permite reiterar que no comparte la opinión del señor solicitante cuando afirma que el examen de patentabilidad se basó en las enseñanzas que en conjunto revelaron las tres publicaciones, como quiera que ha quedado demostrado que esta Dependencia afectó el requisito de altura inventiva con base en las enseñanzas que en conjunto revelaron las publicaciones [D1 y D3].

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

- (...) no considera que las ventajas contribuidas con la presente invención y relacionadas con la obtención de nucleósidos de la fórmula (A), sus análogos y derivados sin emplear materia prima costosa, sin pasos complicados de protección y desprotección, adiciones o eliminaciones de los sustituyentes en 2' y 3' son suficientes para reconocer el nivel inventivo de la solución técnica reivindicada, por cuanto afirma que los documentos D1, D2 y D3 enseñan los mismos pasos de acoplamiento y desprotección para la obtención de 1,3-oxatolano".

"Teniendo en cuenta los comentarios del Examinador, es posible determinar que su análisis está dirigido a describir el preámbulo de una reivindicación de mejoramiento (reivindicación Jepson) y que no considera la presente invención como un todo, reconociendo las ventajas que provee sobre el arte previo".

Frente a los argumentos del señor solicitante es pertinente señalar que en el estado del arte se evidencia un procedimiento de síntesis controlado, sin pasos complicados de protección y desprotección y sin necesidad de efectuar eliminaciones o adiciones sucesivas sobre la estructura de los nucleósidos, para resaltar este hecho se remite al señor solicitante al contenido de las publicaciones **D2** y **D3** en las que se indican los porcentajes de rendimiento obtenidos mediante los procesos allí consignados para la obtención de nucleósidos y las dos etapas de reacción que indica el señor solicitante.

Por ejemplo, en la publicación **D2** -*Asymmetric synthesis of optically active 1,3-oxathiolane nucleoside analogues*—se revelan las reacciones de acoplamiento para la obtención de antivirales como lamivudina bajo temperatura controlada de 0°C, es decir, dentro del rango comprendido por la cláusula 7, por lo que es posible inferir razonablemente que no existe ninguna ventaja técnica asociada a la primera etapa del proceso, toda vez que el estado de la técnica ya había señalado la manera de obtener *cis* nucleósidos por acoplamiento y utilización de las bases teóricas de la reacción de *Pummerer* (ver folio 301 línea 1). Por otra parte, en el folio 297 y 298 de la publicación se menciona que el proceso comienza con un compuesto oxatolano de fórmula (3) que presenta una pureza superior al 98%, el cual se transforma en el sulfóxido quiral de fórmula (4), dicho compuesto corresponde a una mezcla racémica de los diastereómeros *E* (*cis*) y *Z* (*trans*) en proporción 82:18, es decir, equiparable al compuesto (B) sulfóxido definido en el proceso reivindicado, el cual, según se afirma en el folio 64 de la memoria descriptiva de la solicitud corresponde a un enantiómero individual o mezcla de enantiómeros. En el antecedente **D2** se utiliza el enantiómero *E* que es más abundante, el cual, se acopla a la base (timina o citosina) en presencia de trimetilsilil-triflato y trietilamina, a fin de obtener por síntesis asimétrica un compuesto *cis*-nucleosídico, tal y como en el caso de la materia reivindicada. El compuesto así obtenido se somete a recristalización en solvente EtOAc y se lava con NaHCO₃ (ver folio 301 líneas 5 a 7). Es decir, la misma etapa de desprotección a la que hace referencia el señor solicitante cuando afirma que el compuesto obtenido en la reacción de acoplamiento se somete a desprotección con un solvente que favorezca la recristalización como agua, metanol, etanol, tolueno, *ter*butil-metil-éter y se adiciona un agente desprotector alcalino como hidróxido de sodio, metóxido de sodio, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, amonio metanólico o combinaciones de los mismos (ver reivindicaciones 8 a 10).

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

Por otra parte, la persona medianamente versada en la materia también habría podido derivar las ventajas que refiere el señor solicitante con base en las enseñanzas que en conjunto divulgan las publicaciones D1 y D3, toda vez que el antecedente D1 enseña un proceso diastereoselectivo que permite obtener cis-nucleósidos mediante reacción de glicosilación -acoplamiento- del oxatolano con una base purina o pirimidina, en la que el oxatolano puede presentar un grupo sulfóxido y en el que media la reacción un ácido de Lewis de fórmula (III) - ver folio 183 - y por su parte, el documento D3 señala la misma reacción de acoplamiento vía rearreglo de *Pummerer* en el que el sulfóxido de fórmula (31) es utilizado para obtener un acetato de azúcar listo para condensación con una base pirimidínica en cuya reacción media el ácido de Lewis TMSOTf, y es posible obtener nucleósidos con un 38 a 49% de rendimiento, mediante catálisis ácida a temperatura ambiente. O por una vía alterna se somete a reacción el sulfóxido de fórmula (31 ó 33) con una base pirimidínica sin que medie la fabricación del intermediario acetato de azúcar, vía rearreglo de *Pummerer* a fin de obtener el nucleósido de tipo 1,3-oxatolanol de fórmula (34 y 35), posteriormente la desprotección de los nucleósidos y eliminación de los grupos sililados se efectúa con el solvente tetrabutil-amonio fluorinado -ver folio 249 último párrafo-.

En consecuencia, a partir de las enseñanzas que en conjunto revelan las publicaciones [D2 y D3] o bien, [D1 y D3] una persona versada en la materia se encontraba en capacidad de derivar los elementos característicos del proceso reivindicado y las ventajas asociadas al mismo.

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

Al respecto es preciso señalar que el examen de patentabilidad efectuado no constituye un análisis retrospectivo de la materia reclamada, toda vez que i) se

identificaron las enseñanzas de los documentos publicados con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada, tal y como a continuación se comprueba, ii) la invención reivindicada se consideró como un todo, es decir, evaluando los elementos técnicos característicos que definen la invención, el problema técnico planteado y la solución propuesta en forma global y no las características técnicas individuales o de forma aislada y iii) cada uno de los documentos del estado del arte fueron considerados como un todo, por lo que fue posible concluir que al combinar sus enseñanzas en la forma: [D2 y D3] o bien, [D1 y D3] permitían a un técnico medio en la materia anticipar los elementos que definen la secuencia de síntesis reivindicada, en razón a que los procedimientos diastereoselectivos para la fabricación de *cis*-nucleósidos de oxatiolano ya se venían aplicando con una expectativa razonable de éxito y se tenía conocimiento de las particularidades de la reacción de rearreglo de *Pummerer* junto con la consecuente desprotección del *cis*-nucleósido.

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

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

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

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

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

"(...) el mismo Examinador reconoce que el documento D1 no menciona la proporción de isómeros *cis/trans* que permite obtener y que el documento D3 tampoco menciona que el proceso sea diastereoselectivo".

Esta Superintendencia coincide con el señor solicitante en que a partir de las enseñanzas reveladas por la publicación D3 no es posible anticipar que la proporción

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

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

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

Al respecto es preciso señalar que en efecto, el documento **D2** revela una síntesis asimétrica para la obtención de análogos de nucleósidos derivados de la estructura de 1,3-oxatiolanos ópticamente activos. Allí se revela la reacción mediante la cual se obtiene el sulfóxido de fórmula (4) que corresponde al mismo compuesto de fórmula (B) de la materia reclamada. Dicho compuesto (4) -sulfóxido quiral - vía reacción de

rearreglo de *Pummerer* se acopla con una base pirimidínica en presencia de catalizador TMSOTf y Et₃N. Mediante esta reacción se obtiene abundantemente el isómero *E* (cis) (ver folio 299).

De esta manera es posible demostrar que los elementos característicos de la secuencia de síntesis reclamada se encuentran anticipados en su gran mayoría por las enseñanzas de la publicación D2:

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

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

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

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

De otro lado, en la publicación se recurre a la utilización de trimetilsilil-triflato y trietilamina en la reacción de acoplamiento que se lleva a cabo a una temperatura de 0°C, es decir, el ácido de Lewis y la amina terciaria que utiliza el señor solicitante en la reacción de acoplamiento definida en la cláusula 1 y dentro del rango de temperatura establecido en la cláusula 7 del pliego reivindicatorio modificado (ver folio 331). Sin embargo, no existe intercambio alguno entre el ácido de Lewis y el grupo benzoilo que protege el grupo de la posición C-2, de hecho, en el esquema que se presenta en el folio 298, el grupo que protege dicho radical es Bz esto es un grupo: fenil-carboniloxi-metil, por lo que no hay razón para afirmar que hubo intercambio alguno por el ácido de Lewis trimetilsilil-triflato.

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

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

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

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

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

Esta Superintendencia no coincide con las argumentaciones del señor solicitante, como quiera que el documento D2 “*Asymmetric synthesis of optically active 1,3-oxathiolane nucleoside analogues*”, publicado en el año 1998, indica claramente que durante el acoplamiento del sulfóxido quiral con la base (timina o citosina) no hubo

racemización³ y este hecho se demostró cuando se realizó el análisis de ¹H NMR para los pares obtenidos alfa y beta. Es decir, no hubo pérdida de la pureza enantiomérica con posterioridad a la reacción de acoplamiento de la base con el sulfóxido quiral en el que el isómero más abundante es *E* porque la reacción partió del par en el que el sulfóxido enantiomérico de tipo *E* era el más abundante, con el único fin de obtener un nucleósido enantioméricamente puro de tipo *E* (*cis*) sin que hubiese lugar a racemización, por lo que las afirmaciones del señor solicitante son contrarias a las conclusiones que se presentan en el folio 299 del citado antecedente D2. Y en razón a esta circunstancia del proceso es posible concluir que la pureza enantiomérica del sulfóxido afectó directamente la pureza enantiomérica del nucleósido en la reacción de acoplamiento, situación que se produjo en consideración a la pureza enantiomérica mayoritaria del isómero *E* durante la formación del sulfóxido quiral (4), la que indudablemente tuvo que ver con la formación estereoselectiva del nucleósido *cis* de oxatolano.

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

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

No obstante, es evidente que a partir de las enseñanzas de la publicación D2 se anticipan todos los elementos característicos de la primera etapa de reacción reivindicada y se sugiere la etapa de desprotección en el ejemplo específico de acoplamiento del sulfóxido quiral (*E*) con N⁴-acetilcitosina, en el que se redisuelve el

³ **Racemización:** transformación de un compuesto ópticamente activo en neutro por combinación con su opuesto óptico o por conversión en racémico.

soluto obtenido en la reacción de acoplamiento con EtOAc y se lava con NaHCO₃ y se evapora el solvente a presión reducida a fin de obtener el correspondiente nucleósido libre de protección.

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

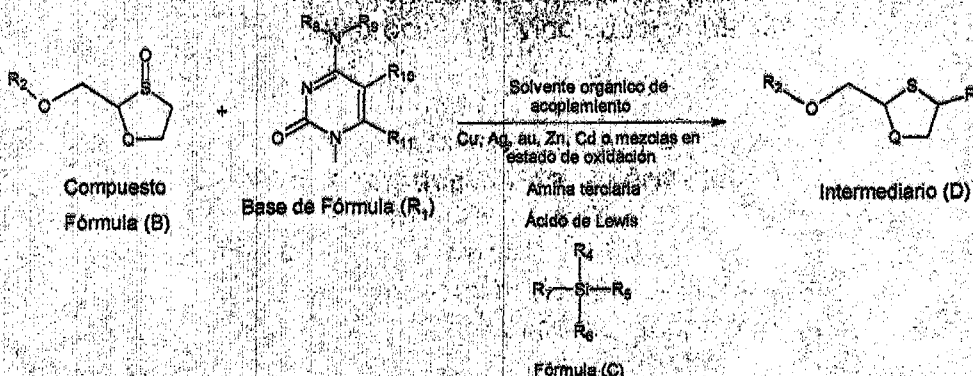
5.1 Nivel Inventivo (artículo 18 D. 486)

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, 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:

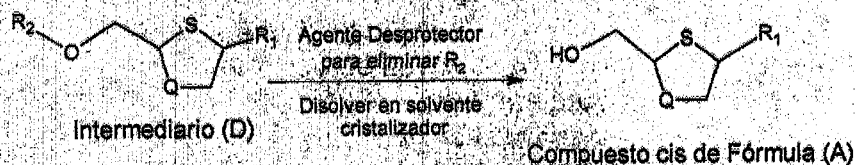
R_1 es una base seleccionada entre N4-alcilo pirimidinas, N4-ácilo pirimidinas, 4-halo-pirimidinas, N4-acetileno pirimidinas, 4-amino y N4 acilo pirimidinas, 4-hidroxi-alcil pirimidinas, entre otras.

R_2 es aralquilo C_{7-10} o acilo C_{1-6}

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).

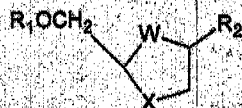
Segundo Paso:



- El estado del arte más cercano a la invención presenta los siguientes documentos:

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

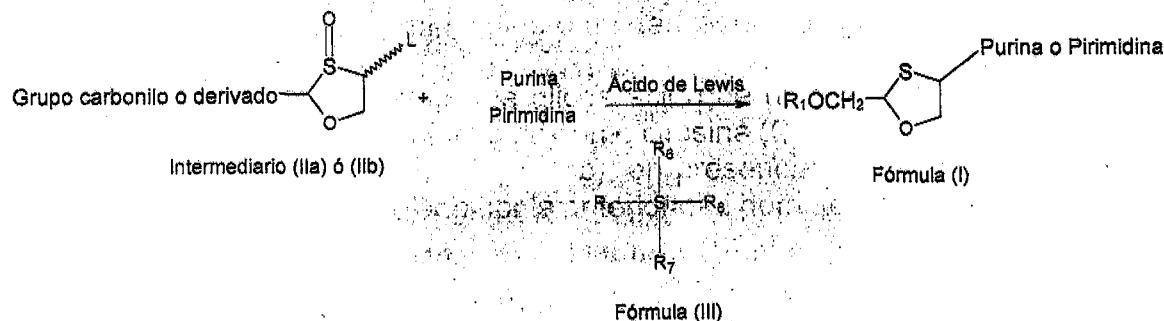
X es S, S=O, SO₂ o O

R_1 es hidrógeno o acilo

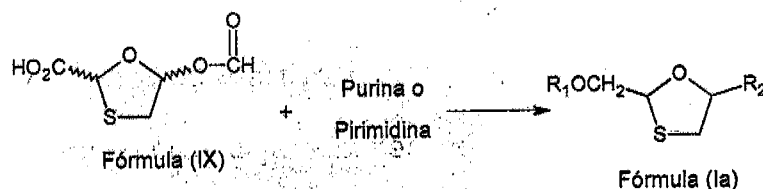
R_2 es una base de purina o pirimidina o un derivado análogo

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 citada anterioridad **D1** precisa un proceso diastereoselectivo para generar compuestos ópticamente activos derivados de *cis*-oxatiolano 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*-oxatiolanos 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-oxatiolano. 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)-4⁴ con N⁴-

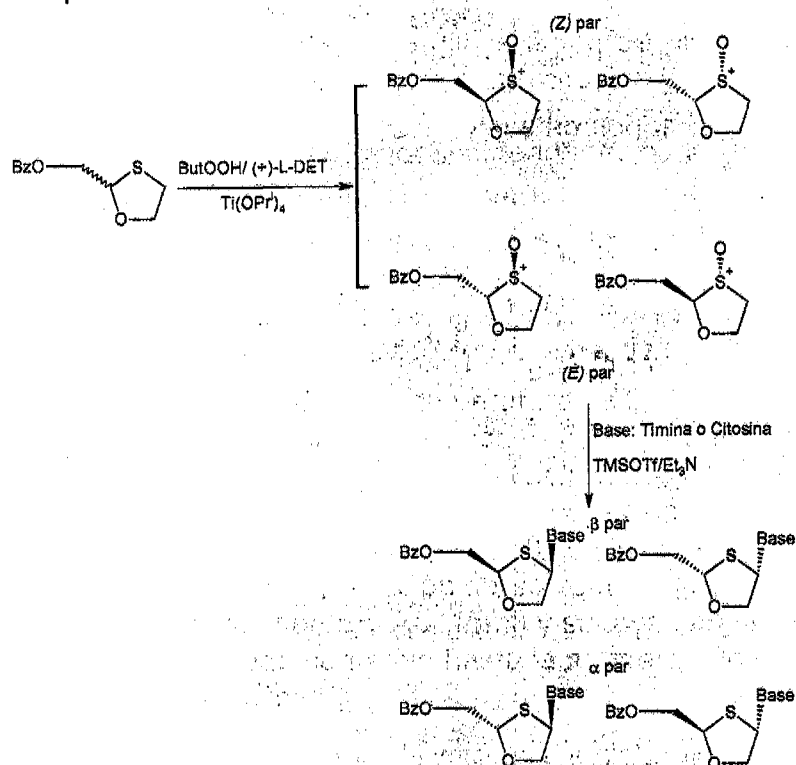
⁴ **Cis-trans isomerism in organic chemistry.** Cis-trans isomerism or geometric isomerism or configuration isomerism or E-Z isomerism is a form of stereoisomerism describing the orientation of functional within molecules that are responsible for the characteristic chemical

363

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 rearreglo de Pummerer*). Transcurridos 20 minutos se adiciona una suspensión del sulfóxido 4 (isómero E) (0,20g, 0,8mmol) en el mismo solvente (5ml). La mezcla resultante se mantiene bajo agitación y después de la evaporación del solvente bajo presión reducida, el residuo se disuelve nuevamente con EtOAc (15ml) y se lava con solución acuosa al 5% de NaHCO₃ (2X10ml) y luego con agua hasta la neutralización, se seca con Na₂SO₄ y evapora a presión reducida.



Anterioridad D3:

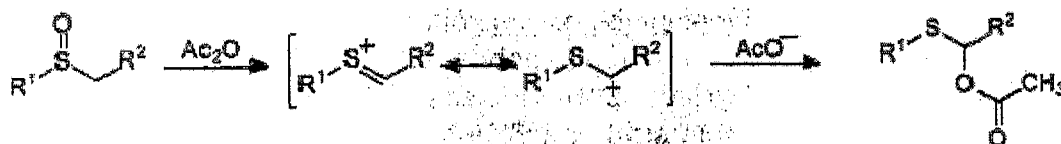
reactions of those molecules.

URL: http://www.absoluteastronomy.com/topics/Geometric_isomerism

La anterioridad **D3** revela un método de síntesis para la obtención de 1,3-dioxofanil-, 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*⁵, donde la pieza clave es la reacción del sulfóxido. Los dinucleófilos, 2-mercaptoetanol (**23**) y 1,2-etaneditiol (**24**) fueron condensados con un metil-cetal (**I**) en presencia de una cantidad catalítica de p-TsOH para obtener un anillo 1,3-oxatolano (**25**) y un 1,3-ditolanolano (**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-perbenzóico) a 0°C. El compuesto sulfóxido (**31**) es sometido a la reacción de *Pummerer* para sintetizar el acetato de azúcar listo para condensación con una base pirimidínica. El tratamiento del sulfóxido (**31**) con acetato de sodio y anhídrido acético a 120°C para producir el acetato de la fórmula (**32**) produce un rendimiento del 34%. La reacción de condensación de (**32**) con una base pirimidínica persilada como timina y N-

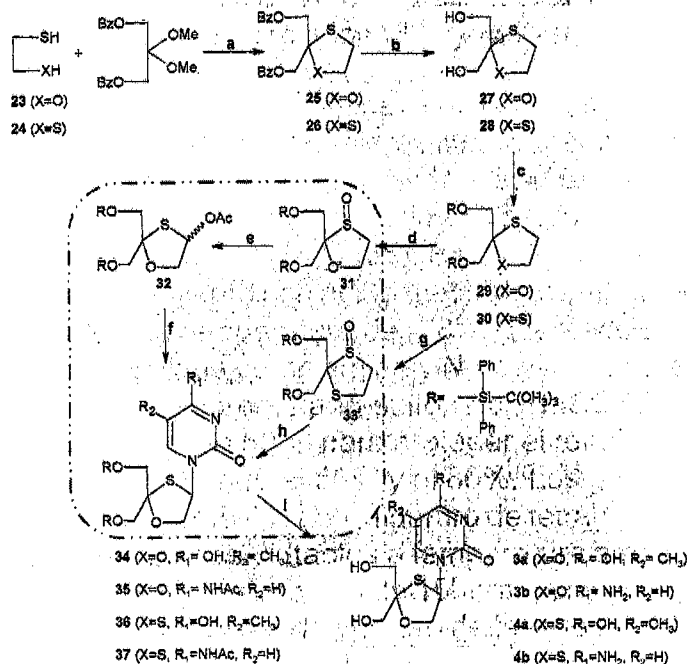
⁵ **Pummerer Rearrangement** (formación de carbocationes). R. Pummerer, *Ber.* **43**, 1401 (1910). Rearrangement of sulfoxides to α -acyloxythioethers in the presence of acyclic anhydrides. When nucleophiles other than those derived from the anhydride are present, different functionalization is achieved:



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

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



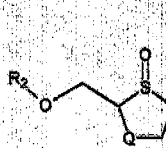
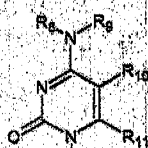
Análisis de diferencias técnicas con respecto a los documentos D1 a D3:

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.

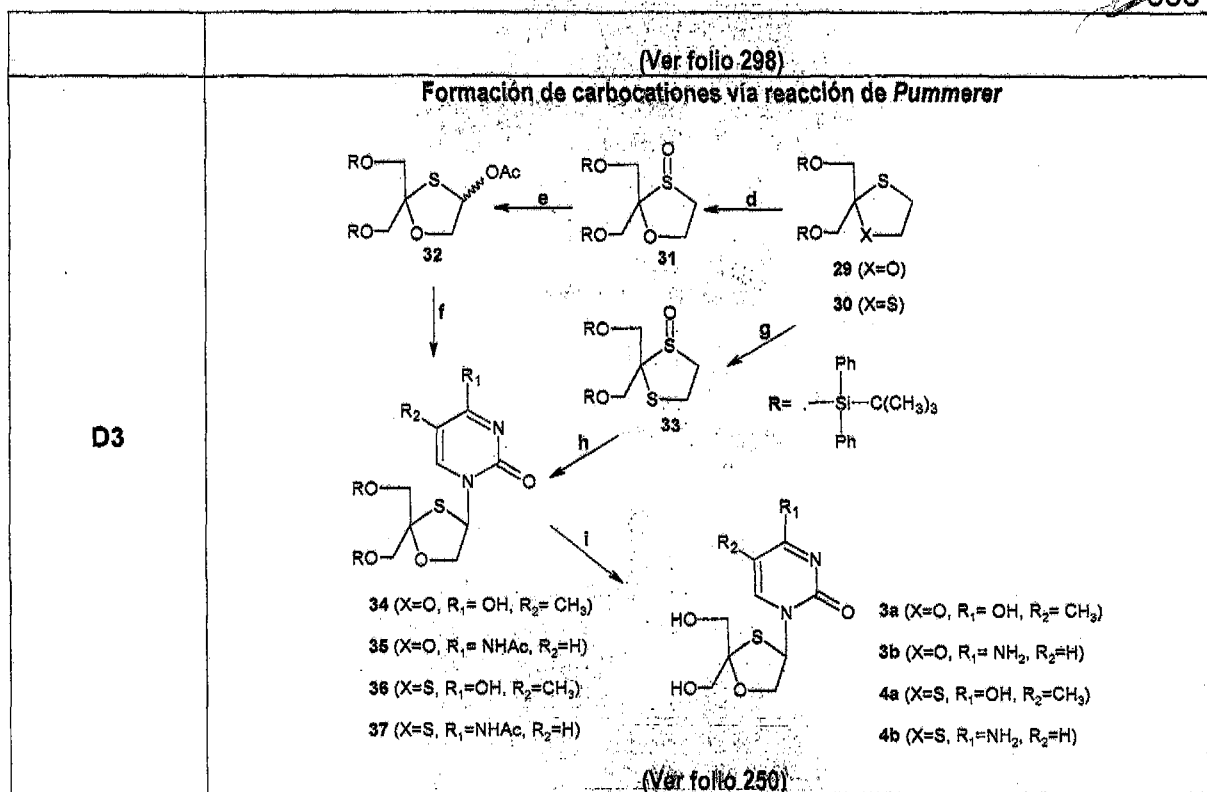
Con respecto a D2 la diferencia estriba en que la publicación no revela el segundo paso de la síntesis reivindicada que corresponde a la reacción de desprotección. Sin embargo, sugiere que el soluto obtenido en la reacción de acoplamiento del sulfóxido protegido con el grupo Bz y la base pirimidina o purina, se somete a redisolución con solvente EtOAc y se lava con NaHCO_3 para obtener el nucleósido libre.

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 incorporar un grupo acetato (OAc) sobre la posición 4 con el fin de condensar el azúcar con la base timina o N-acetil-citosina. Es decir, 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 oxatiolano, mientras que la vía análoga que presenta D3 permite obtener nucleósidos de ditiolano.

Tabla 1. Comparación de elementos técnicos

Materia Reivindicada	Primer paso:  Compuesto Fórmula (B) +  Base de Fórmula (R₁) Solvente orgánico de acoplamiento Cu, Ag, Au, Zn, Cd o mezclas en estado de oxidación Amina terciaria Ácido de Lewis  Fórmula (C) Intermediario (D) 
------------------------------------	---

	Segundo Paso: Intermediario (D) $\xrightarrow[\text{Disolver en solvente cristallizador}]{\text{Agente Desprotector para eliminar } R_2}$ Compuesto cis de Fórmula (A) $R_2 = \text{Benzoilo}$ $R_1 = \text{Base}$ $Q = O$ $R_4, R_5, R_6 = H$ $R_7 = F, Br, I$
D1	Grupo carbonilo o derivado + Purina o Pirimidina $\xrightarrow[\text{Fórmula (III)}]{\text{Acido de Lewis}}$ Purina o Pirimidina Intermediario (IIa) o (IIb) Fórmula (I) Fórmula (III) (Ver folios 188 y 189)
D2	$\text{BzO-Intermediate} \xrightarrow[\text{Ti(OPr)}_4]{\text{ButOOH/(+)-L-DET}}$ (Z) par / (E) par $\xrightarrow[\text{TMSOTf/Et}_3\text{N}]{\text{Base: Timina o Citosina}}$ β par / α par



Del problema técnico objetivo y del efecto:

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

Al respecto es preciso señalar que en virtud de las enseñanzas que revelan los documentos técnicos [D1 y D3], o bien [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. 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 divulgada en **D3** para la obtención de nucleósidos contempla la obtención de 1,3-ditiolanos 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)).

Por su parte, cada una de las publicaciones del estado del arte **D1** o bien, **D2** divulgan la primera etapa del proceso en la que se acopla el sulfóxido con la base (purina o pirimidina) en presencia de un ácido de Lewis, en el caso de la publicación **D1** en presencia de trimetilsilil-triflato (**TMSOTf**) de fórmula (III) y una amina terciaria como trietilamina (Et_3N) y como en el caso de la publicación **D2**, con los mismos catalizadores del proceso pero manteniendo la temperatura controlada en 0°C.

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

Mientras que 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 y segunda etapa de reacción descrita en el pliego reivindicatorio. Por lo que en virtud

de las enseñanzas de cualquiera de los documentos **D1**, o bien **D2**, en combinación con **D3** es posible anticipar las reacciones de formación del sulfóxido y utilización en reacciones de acoplamiento con las bases purina o pirimidina y, 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 (C-2) 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 $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ en solvente THF y a una temperatura de 45°C . Y adicionalmente, en la publicación **D2** se contempla una etapa adicional en la que se recrystaliza el compuesto intermediario con EtOAc y se lava con NaHCO_3 a fin de obtener el nucleósido libre.

En consecuencia, al estudiar las enseñanzas que en conjunto revelan las publicaciones del estado del arte [**D2** y **D3**] o bien, [**D1** y **D3**] una persona del oficio, versada en la materia técnica, estaría en capacidad de derivar los elementos característicos del proceso reivindicado, así como las ventajas asociadas al mismo por lo que 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.

6. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: **1 a 26** (folios 329 a 334) en

Bogotá, D.C., 18/06/2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 3774

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202044