

GOMEZ
ABOGADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-040538- -00012-0000

Fecha: 2009-10-20 09:27:21
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 602 SUSTITUPODER

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 379 FASENACIONALI
Folios: 1

Doctora

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: EXPEDIENTE No. 03.040.538

ASUNTO: PATENTE DE INVENCION – ENTRADA EN FASE NACIONAL – CAPITULO II PRESENTADA EL 15 DE MAYO DE 2003

TITULO: PROCESO PARA LA SINTESIS DE ANTRACICLINAS OPTICAMENTE ACTIVAS

CLASE: C07H 15/252

INVENTORES: CRISTINA DI BUGNO
FABIO D'ARATA
ALESSIO RAMACCIOTTI
PAOLO CROTTI

SOLICITANTE: MENARINI RICERCHE S.p.A.

DORA MARIA GOMEZ DIAZ, mayor de edad, vecina de esta ciudad de Bogotá Distrito Capital, República de Colombia, abogada en ejercicio e identificada como aparece al pie de mi firma, por medio del presente escrito atentamente manifiesto a su Despacho que *sustituyo el poder a mí conferido por la sociedad* **MENARINI RICERCHE S.p.A.**, con domicilio en Vía Tito Speri, 10, I-00040 Pomezia - ITALIA, en la persona de la doctora **MAGDA SALZBURG GARROS**, mayor de edad, vecina de este Distrito Capital de Bogotá, República de Colombia, abogada en ejercicio e identificada como aparece al pie de su firma.

La doctora **SALZBURG GARROS** queda ampliamente facultada para recibir, transigir, desistir, conciliar total o parcialmente, sustituir y reasumir este poder, e interponer los recursos de ley, y demás facultades establecidas en el Artículo 70 del Código de Procedimiento Civil.

Sírvase reconocerle personería para actuar.

Atentamente,


DORA MARIA GOMEZ DIAZ
C.C. No. 52.145.354 de Bogotá D.C.
T.P. No. 95.718 del C. S. de la J.

ACEPTO:


MAGDA SALZBURG GARROS
C.C. No. 35.458.610 de Usaquén
T.P. No. 35.337 del C. S. de la J.

DMGD/

CARRERA 7 No. 32-85, OFICINA 501 - BOGOTA, D.C.

NOTARIA 71 DE BOGOTA D.C.

Ante el despacho de la NOTARIA 71 de BOGOTA D.C

compareció quien se identificó como:

David Jaramila Ruiz
CC. *52.145.352*

y declaró que reconoce el contenido de este documento, su firma y huella como suya.

[Firma]
FIRMA



Fecha: *17 JUN. 2009*

INDICE DERECHO



NOTARIA 71 DE BOGOTA D.C.

Ante el despacho de la NOTARIA 71 de BOGOTA D.C

compareció quien se identificó como:

E. Piedad Martinez Martinez
CC. *35.488.616*

y declaró que reconoce el contenido de este documento, su firma y huella como suya.

[Firma]
FIRMA



Fecha: *23 JUN. 2009*

INDICE DERECHO

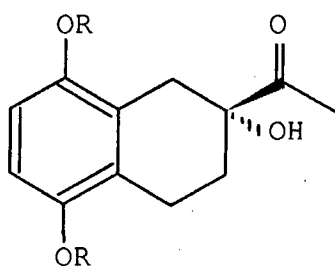


PROCESO PARA LA SÍNTESIS DE ANTRACICLINAS ÓPTICAMENTE ACTIVAS

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a un proceso para la
5 síntesis de antraciclinas ópticamente activas en donde el
intermediario clave ópticamente activo 5, 8-dialcoxi (R)-2-
acetil-2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno de fórmula I

10

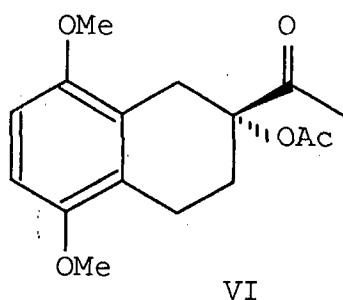
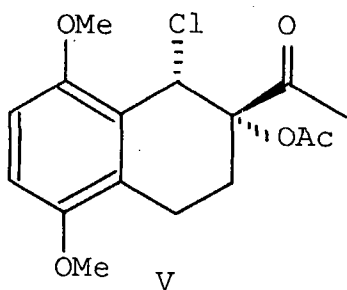


en donde: R es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,
preferiblemente metilo;

se prepara a partir de 5,8-dialcoxi-3,4-dihidronaftaleno
15 mediante acilación, dihidroxilación asimétrica,
transformación en cloroacetato, deshidrocloración e
hidrólisis final.

La presente invención también se refiere a los
intermediarios de la fórmula V y VI:

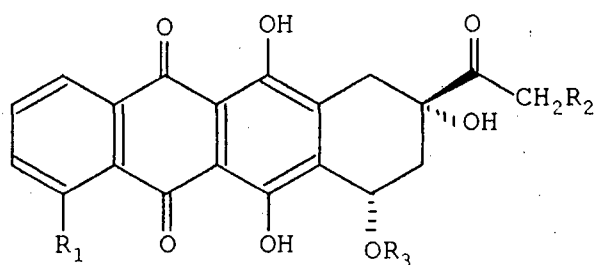
20



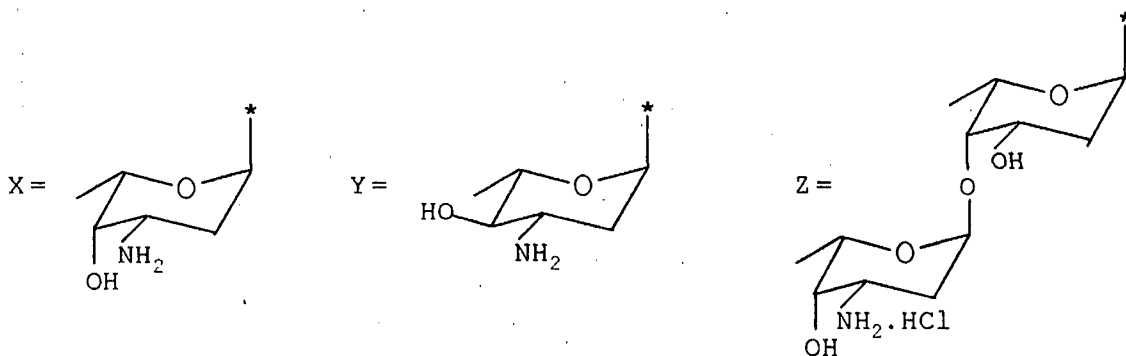
25 que tienen un exceso enantiomérico superior del 95%

Estado del Arte

Como se sabe las antraciclinas de la fórmula VIII



en donde $R_1 = H, OH, OCH_3$; $R_2 = H, OH$; $R_3 = X, Y$ o Z donde



son compuestos que tienen un amplio uso terapéutico como fármacos anti-neoplásicos.

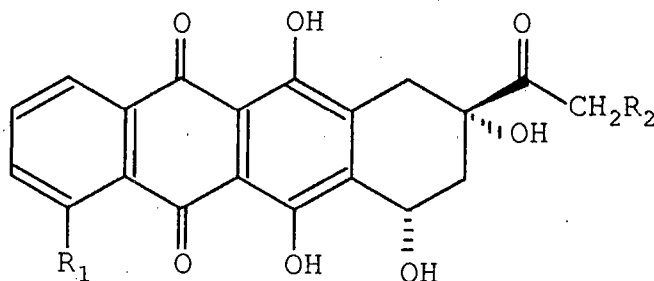
Los compuestos conocidos de fórmula VIII que tienen las propiedades antes dichas son por ejemplo Daunomicina (VIII en donde: $R_1 = OCH_3$, $R_2 = H$, $R_3 = X$), Doxorubicina (VIII en donde: $R_1 = OCH_3$, $R_2 = OH$, $R_3 = X$), Hidrarubicina (VIII en donde: $R_1 = H$, $R_2 = H$, $R_3 = X$), Epirubicina (VIII en donde: $R_1 = OCH_3$, $R_2 = OH$, $R_3 = Y$), o los compuestos descritos en la EP721456, en particular el compuesto de fórmula VIII en donde $R_1 = H$, $R_2 = OH$, $R_3 = Z$, la disacárido antraciclina que está ahora bajo desarrollo clínico.

La síntesis de la antraciclina de fórmula VIII requiere de muchas etapas y se realiza normalmente a partir de una tetralina ópticamente activa de fórmula I que se hace reaccionar mediante una reacción Friedel Crafts con anhídrido ftálico o sus derivados como el ftaloil dicloruro o ftaloil cloruro metiléster y posteriormente ciclizada. El tetraciclo así obtenido está protegido en la posición 13-oxo con etilenglicol, está bromado en la posición 7 y es convertido en un derivado 7-OH con métodos conocidos (ver Arcamone et al., *Experientia*, 1978, 34, 1255; Wong et al. *Can. J. Chem.* 1971, 49, 2712,; Swenton et al., *Tetrahedron*, 1894, 40, 4625). Después de la desprotección la antraciclinona de la fórmula VII (en donde $R_2=H$) es usada como tal o es convertida en un derivado 14 aciloxi (compuesto de la fórmula VII en donde $R_2=O$ -acilo) de conformidad con los procedimientos conocidos. Posteriormente los compuestos de fórmula VII son glicosidados con mono- o disacáridos protegidos como se describe en la literatura (ver Arcamona et al., *Experientia*, 1978, 34, 1255; Terashima et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1986, 59, 423) y en EP....6, mediante desprotección se obtiene la antraciclina de fórmula VIII.

En los procesos antes descritos o en otros procesos similares que incluyen como intermediario una tetralina, el intermediario clave es en sí la tetralina de fórmula I como se definió anteriormente.

17
181
182

Esta síntesis AB synthon (Wong et al. Can. J. Chem. 1971, 49, 2712) permite la formación de la correspondiente antraciclinona ópticamente activa de fórmula VII en donde $R_1=H$, OH, OCH_3 y $R_2=H$, OH, O-acilo en donde el grupo acilo se
5 selecciona de entre formilo, acetilo, mono-, di- o tricloroacetilo, preferiblemente acetilo.



Como se mencionó anteriormente el compuesto se convierte finalmente en la antraciclina deseada.

La estereoquímica de la posición C-9 de la
15 antraciclinona es muy importante para la actividad biológica de estos compuestos ya que solo los compuestos que tienen configuración (S) en C-9 muestran una actividad antitumoral.

Posteriormente también el intermediario de tetralina de fórmula I debe obviamente tener la misma estereoquímica (i.e.
20 una configuración absoluta R).

La tetralina I se prepara normalmente. De conformidad con la literatura, como una mezcla racémica partiendo de la 2-acetil-5,8-dimetoxi tetralina III por oxidación en la posición C-2 con t-butoxido de potasio/t-butanol en la
25 presencia de oxígeno, seguida por la reducción "in-situ"

18
182
188

(Wong et al., Can. J. Chem. 1971, 49, 2712; Gardner et al., J. Org. Chem. 1968, 33, 3294).

El compuesto III se preparó con muy bajos rendimientos mediante la reacción del 5,8-dimetoxi-3,4-dihidronaftaleno II con N,N-difenilacetamida- POCl₃ aplicando las condiciones de la reacción Vilsmeier-Haack seguida por la reducción del doble enlace.

Se han reportado varios intentos o ensayos para acilar los compuestos II pero todos sin éxito (Rama Rao et al. Ind. J. Chem. 1985, 24B, 697).

Alternativamente los compuestos III se prepararon con un rendimiento de aproximadamente 50% en 4 pasos mediante la reacción del 5,8-diacetoxi-3,4-dihidronaftaleno con cloruro de acetilo/AlCl₃ y la formación de un derivado de cloroacetilo, seguido por la deshidrocloración con LiCl, hidrólisis y metilación "in situ" (Russell et al. J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1983, 994).

Otra trayectoria de reacción para obtener el precursor III reportado en la literatura incluye cinco pasos partiendo del 5,8-dihidroxi-1,4-dihidronaftaleno con un rendimiento total de aproximadamente 50% (Giles et al. S. Afr. J. Chem. 1990, 43, 87).

La tetralina racémica I es convertida posteriormente en el compuesto enantiomérico puro usando los métodos normales aplicados para la resolución de racemos a través de bases de

Schiff diastereoisoméricas sobre la cadena lateral de acetilo con (-)-1-feniletilamina (Arcamone et al. BP 02691/75, 1975).

Alternativamente el compuesto enantiomérico puro se preparó por resolución cinética vía una epoxidación asimétrica

5 Sharpless seguida por la oxidación del alcohol de alilo obtenido mediante la reducción del 2-acetil-5,8-dimetoxi-3,4-dihidronaftaleno (Sharpless et al. J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 6237).

Otro método para obtener la tetralina ópticamente pura consiste en la reducción estereoselectiva de la mezcla racémica con levadura de

10 panadería a mezclas de dioles diastereoisoméricas seguida por separación cromatográfica y re-oxidación (Terashima et al., Chem. Pharm. Bull. 1984, 32, 4328).

Una síntesis asimétrica de la tetralina I a partir del precursor III mediante dihidroxilación enantioselectiva está

15 descrita en M. Nakajima et al. Tetrahedron, 1993, 49, 10807, pero los varios pasos y el exceso final de la tetralina y especialmente el uso de tetraóxido de osmio en cantidades estequiométricas, en lugar de cantidades catalíticas y el uso de cantidades de aminas quirales costosas (siempre en

20 cantidades estequiométricas) a una temperatura de -110°C , hace muy difícil el uso industrial de esta síntesis.

Otras síntesis asimétricas de AB synthon que utilizan compuestos quirales o compuestos que comprenden derivados quirales de compuestos naturales están reportadas en la

25 literatura pero todas estas síntesis son muy complejas e

inadecuadas para aplicación industrial (Krohn, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1986, 25, 790).

Sumario de la Invención

La presente invención describe un proceso para la
5 preparación de antraciclinas de fórmula VIII definida
anteriormente en donde la tetralina ópticamente activa de la
fórmula I antes definida se prepara estereoselectivamente a
partir del 5,8-dialcoxi-3,4-dihidronaftaleno II, el cual,
contrario a los métodos que aplican la resolución de mezclas
10 racémicas, que son difíciles de llevar a cabo y que dan
rendimientos inferiores al 30%, muestra la ventaja de
proporcionar el intermediario clave I en rendimientos mucho
mayores que aquellos reportados en la literatura y es fácil e
industrialmente explotable.

15 En particular, aunque la literatura reporta los intentos
por acilar los compuestos II como infructuosos o no
importantes debido a los bajos rendimientos, (Rama Rao et al.
Ind. J. Chem. 1985, 24B, 697, Russell et al. J. Chem. Soc.
Chem. Comm. 1983, 994, Giles et al. S. Afr. J. Chem. 1990,
20 43, 87), el 5,8-dialcoxi-3,4-dihidronaftaleno, (compuesto de
fórmula II en donde R es un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de
carbono, preferiblemente metilo) puede sorprendentemente ser
acilado en solo una etapa en la presencia de un cloruro de
acilo y tricloruro de aluminio formando el correspondiente
25 derivado de acilo III. Además esta aplicación innovadora del

procedimiento de dihidroxilación catalítica enantioselectiva de olefinas (Sharpless et al., Chem. Rev. 1994, 94, 2483) para dar el derivado de acilo insaturado permite obtener el diol ópticamente activo de fórmula IV en un buen rendimiento. El compuesto es convertido
5 posteriormente en el correspondiente derivado de 1-cloro-2-acetilo mediante el procedimiento de Sharpless (Sharpless et al, Tetrahedron, 1992, 48, 10515) y deshalogenado siguiendo métodos conocidos, por ejemplo por hidrogenación catalítica o en la presencia de estaño y un precursor de radicales o puede ser directamente
10 deshidroxilado por reducción catalítica. La hidrólisis final del grupo éster permite la formación del compuesto I en buenos rendimientos y con una elevada pureza óptica.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En el esquema I se ilustra un proceso para obtener la
15 tetralina de fórmula I en donde $R = CH_3$. En este caso el producto de partida es el 5,8-dimetoxi-3,4-dihidronaftaleno II, obtenido por métodos conocidos a partir de butadieno y p-quinona (Fieser et al., J. Am. Chem. Soc., 1948, 70, 3151).

A pesar del hecho de que en la literatura los intentos
20 por acilar el compuesto II fueron reportados como infructuosos o no importantes debido a los bajos rendimientos, el 5,8-dimetoxi-3,4-dihidronaftaleno II es tratado con cloruro de acetilo en la presencia de un exceso de tricloruro de aluminio, preferiblemente de 5 a 9 moles de
25 tricloruro de aluminio por una mol de cloruro de acilo, a una

22
186
192

temperatura de -35°C + 25°C , preferiblemente a 0°C . Después del tratamiento usual y cristalización con acetato de etilo, el producto, 2-acetil-5,8 dimetoxi-3,4 dihidronaftaleno se obtiene en rendimientos superiores al 70%.

5 El compuesto III es convertido estereoselectivamente a diol IV mediante una dihidroxilación asimétrica Sharpless la cual esta descrita en la literatura para otros substratos de olefina (Sharpless et al., Chem. Rev. 1994, 94, 2483). El reactivo usado en esta etapa es la mezcla AD- α (catalogo Aldrich, reactivo 39275-8, 10 ver también J. Org. Chem. 1992, 57, 2768) con una adición complementaria de sal de osmio ($\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$) y metansulfonamida.

La sal de osmio está siempre en una cantidad catalítica vis-a-vis el substrato. La reacción se lleva a cabo a una temperatura 15 baja, -4°C a $+20^{\circ}\text{C}$, preferiblemente a 0°C , el rendimiento es del 70% con un exceso enantiomérico superior al 95%.

El diol IV ópticamente activo es convertido en un cloroacetato V a través de la formación "in situ" de un intermediario cíclico usado trimetilortoacetato en la presencia de un catalizador 20 ácido seguido por un tratamiento con trimetilsilil cloruro de conformidad con un método ya descrito en la literatura para diferentes dioles (Sharpless et al. Tetrahedron, 1992, 48, 10515). Esta etapa da rendimientos superiores al 80%.

La reducción del cloroacetato a acetato VI puede ser 25 llevado a cabo fotoquímicamente o mediante tratamiento

térmico en la presencia de tributilestanhidruro y precursores de radicales como el AIBN o BPO o por hidrogenación catalítica. Los rendimientos son superiores al 80%.

El acetato puede ser obtenido directamente mediante
5 reducción catalítica del diol IV.

La hidrólisis del acetato puede ser llevada a cabo con resinas de intercambio iónico en rendimientos cuantitativos. Alternativamente los métodos conocidos para la hidrólisis de los acetatos, como el tratamiento con metóxido de sodio o
10 hidróxido de sodio.

Lo ilustrado en el esquema I puede ser fácilmente aplicado para la síntesis de todos los compuestos de fórmula I usando los productos de partida correspondientes.

15 La tetralina I la cual es objeto de la presente invención es por lo tanto obtenida en solo 4 a 5 pasos con un rendimiento total mucho mayor que cualquiera reportado para los procesos conocidos.

Además, las condiciones de reacción como las
20 descritas hacen posible la extrapolación industrial del proceso. Los pasos subsecuentes del proceso a través de la antraciclinona a la antraciclina final se llevan a cabo de la manera descrita en la literatura.

El proceso de conformidad con la invención será mejor
25 entendido a la luz del Ejemplo reportado a continuación el

cual se refiere al esquema 1 i.e. a la preparación de la tetralina de fórmula I en donde $R = CH_3$.

Ejemplo 1

Síntesis de III

5 A una suspensión de tricloruro de aluminio (449 g) en diclorometano (2 l) en corriente de nitrógeno, se agregó cloruro de acetilo (380 ml) gota a gota a 0°C. Después de 30 minutos de agitación a 0°C, a la solución así obtenida se le agregó lentamente gota a
10 gota una solución de 5,8-dimetoxi-3,4-dihidronaftaleno II (80 g) en diclorometano (2.5 l). Después de 30 minutos bajo agitación a 0°C la mezcla se hidrolizó con hielo. Después de la separación de la fase orgánica y lavado con HCl 1N (3x6 l), H₂O (3x4 l) y salmuera (2x4 l), el solvente se evaporó u.v. a
15 40°C dando un residuo sólido amarillo (98g). Por recristalización del acetato de etilo en reflujo se obtuvieron 71 g del compuesto deseado III.

Rendimiento del 73%.

20 ¹H RMN(CDCl₃): 2.44 (s, 3H, H₁₀); 2.53 (m, 2H, H₆); 2.80 (m, 2H, H₅); 3.30, 3.84 (2s, 6H, OCH₃); 6.75 (dd, 2H, H₂+H₃); 7.81 (m, 1H, H₈);
¹³C RMN (CDCl₃): 19.9, 20.5 (C₅, C₆); 25.3 (C₁₀); 55.9, 56.1 (OCH₃); 108.5, 113.2 (C₂, C₃); 122.6, 127.2 (C_{4a}, C_{8a}); 131.5 (C₈); 137.2 (C₇); 150.4, 151.0 (C₁, C₄); 198.8 (C₉).

25 CCD: r.f. 0.80 (éter de petróleo/acetato de etilo = 80/20)

CLAR: r.t. = 8.9 min (condiciones: Lichrospher 100 RP 18 (5 μ m, 250x4mm) CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA = 60/40; 1 ml/min; λ =214nm; 20 μ l de una solución 1 mg/10 ml).

Ejemplo 2

5 Síntesis de IV

A una solución de mezcla AD- α (600 g) y K₂OsO₂(OH)₄ (1g) en agua (2 l) se agregó t-butanol (2.15 l), metansulfonamida (40.7 g), y bicarbonato de sodio (109 g). La mezcla se agitó hasta la solución
10 completa de los componentes sólidos, se enfrió a 0°C, se agregó con 4-acetil-3,4-dihidronaftaleno (100 g) y se agitó vigorosamente por 96 h.

Después de completar la reacción del precursor, se checo por CCD (éter de petróleo/acetato de etilo =
15 80/20), se agregaron 630 g de bisulfito de sodio en porciones y, después de 1 hora de agitación, se agregaron 4 l de AcOEt y las fases se separaron.

La fase orgánica se lavó con NaOH 1 N (1 x 2 l), H₂O (1 x 2 l) y se evaporó bajo vacío.

20 El sólido obtenido se disolvió en 750 ml de CH₂Cl₂ y la solución se extrajo con H₂SO₄ al 3% saturado con K₂SO₄ (4 x 200 ml), NaHCO₃ s.s. (1 x 300 ml) y H₂O (1 x 300 ml)

La fase orgánica, seca en MgSO₄ anhidro, se evaporó bajo vacío dejando un residuo sólido.

El producto se cristalizó a partir de AcOEt/ciclohexano = 1/1, se filtró y se secó bajo vacío.

Se obtuvieron 78.7 g de un sólido cristalino. Rendimiento 70.5%.

5 ^1H RMN (CDCl_3): 1.87 (m, 2H, H_6); 2.38 (s, 3H, H_{10}); 2.79 (m, 2H, H_5); 3.78, 3.84 (2s, 6H, OCH_3); 3.81 (m, 1H, H_8); 4.87 (d, 1H, OH_8); 5.29 (s, 1H, OH_7); 6.71 (s, 2H, $\text{H}_2 + \text{H}_3$).

^{13}C RMN (CDCl_3): 19.1 (C_{10}); 25.8 (C_5); 28.7 (C_6); 55.7, 55.7 (OCH_3); 68.5 (C_8); 78.7 (C_7); 108.0, 108.8 (C_2, C_3); 125.8, 127.1 ($\text{C}_{4a}, \text{C}_{8a}$); 10 151.1, 152.3 (C_1, C_4); 214.2 (C_9).

CCD: r.f. 0.25 (éter de petróleo/acetato de etilo = 80/20)

CLAR: r.t. = 4.1 min (condiciones: Lichrospher 100 RP 18 (5 μm) 250x4 mm $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ + 0.1% TFA = 50/50; 1 ml/min; $\lambda=214\text{nm}$; 20 μl de una solución 2.8 mg/10 ml).

15 e.e.=98% determinada por CLAR quiral (condiciones: Quiralcel OD 250 x 4.6 mm; n-hexano/EtOH = 90/10; 1 ml/min; $\lambda=214\text{nm}$; 20 μl de una solución 1.3 mg/10 ml).

punto de fusión = 141-143°C.

$[\alpha]_D^{25} = -21.9^\circ$ (c=1.0, CHCl_3).

20. Ejemplo 3

Síntesis de V

A una solución de diol (77 g) en CH_2Cl_2 (600 ml), bajo nitrógeno, se agregaron trimetilortoacetato (59.3 ml) y piridinotoluen-4-sulfonato (2 g). La solución se agitó a

27
191
177

temperatura ambiente por 24 horas. El solvente se evaporó bajo vacío dejando un residuo sólido.

El sólido se solubilizó (CH_2Cl_2) (600 ml) y se agregó, bajo nitrógeno, con trimetilsilil cloruro (65 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora y, después de la evaporación del solvente bajo vacío se trató con ciclohexano (400 ml) bajo agitación vigorosa por 3 h.

El sólido se filtró y se secó bajo vacío.

Se obtuvieron 98.1 g del producto deseado (rendimiento cuantitativo).

^1H RMN (CDCl_3): 1.96 (s, 3H, H_{10}); 1.97-3.15 (m, 4H, H_5+H_6); 2.43 (s, 3H, H_{12}); 3.81, 3.87 (2s, 6H, OCH_3); 5.35 (d, 1H, H_8); 6.76 (dd, 2H, H_2+H_3);

^{13}C RMN (CDCl_3): 19.6 (C_{11}); 20.2, 20.5 (C_5, C_6); 26.3 (C_{12}); 52.9 (C_8); 55.6, 56.0 (OCH_3); 82.9 (C_7); 108.3, 110.1 (C_2, C_3); 123.2, 125.4 ($\text{C}_{4a}, \text{C}_{8a}$); 150.7, 151.6 (C_1, C_4); 169.6 (C_{11}); 204.2 (C_9).

CCD: r.f. 0.55 (éter de petróleo/acetato de etilo = 75/25)

punto de fusión = 128-138°C.

$[\alpha]_D^{25} = -16.2^\circ$ (c=1.0, CH_2Cl_2).

Ejemplo 4

Síntesis de VI

A una solución de cloroacetato (97.3 g) en tolueno (2 l) se agregaron AIBN (1.5g) y tributilestanhidruro (225 ml) en corriente de nitrógeno. La mezcla se agitó bajo la luz de una

lámpara wolfram de 200 Watt por 24 h y posteriormente se extrajo con agua (500 ml). La fase orgánica se separó, se secó y se evaporó al vacío. El residuo se trató con ciclohexano (500 ml) con agitación, se filtró y se secó al vacío a 40°C.

- 5 Se obtuvieron 67.8 g del producto deseado en la forma de un sólido blanco.

Rendimiento: 80.3%.

^1H RMN (CDCl_3): 1.95, 2.50 (2m, 2H, H_6); 2.05 (1.3H, H_{10});

2.22 (1.3H, H_{12}); 2.40, 2.90 (2m, 2H, H_5); 3.00 (dd, 2H, H_8);

- 10 3.77, 3.80 (2s, 6H, OCH_3); 6.66 (m, 2H, $\text{H}_2 + \text{H}_3$);

^{13}C RMN (CDCl_3): 19.5, 21.0 (C_5, C_6); 24.0 (C_{10}); 26.7 (C_{12});

30.2 (C_8); 55.6, 55.5 (OCH_3); 83.6 (C_7); 107.0, 107.2 (C_2, C_3);

122.7, 125.1 ($\text{C}_{4a}, \text{C}_{8a}$); 150.9, 151.4 (C_1, C_4); 170.5 (C_{11});

206.5 (C_9).

- 15 CCD: r.f. 0.28 (tolueno/acetato de etilo = 95/5)

CLAR: r.t. = 7.4 min (Condiciones: Lichrospher 100 RP 18

(5 μm) 250x4mm $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ + 0.1% TFA = 60/40; 1ml/min; $\lambda=214\text{nm}$;

20 μl de una solución 1.2 mg/10 ml).

punto de fusión = 110-118°C.

- 20 $[\alpha]_D^{25} = -46.3^\circ$ ($c=1.0$, CHCl_3).

Ejemplo 5

Síntesis de I

A una solución de acetato (66 g) en metanol (5 l) se agregó una resina Amberlite IRA-400 (OH) (183 ml) previamente

activada por tratamiento con NaOH al 30% (8 x 400 ml) y se lavó con agua (5 x 400 ml) y metanol (4x400 ml). La mezcla de reacción se agitó por una noche a temperatura ambiente. Después de la separación de la resina por filtración y evaporación del solvente al vacío se obtuvo un residuo sólido el cual después de la cristalización a partir de ciclohexano/acetato de etilo, filtración y secado dio 51.85 g del producto deseado.

Rendimiento: 92%.

10 ^1H RMN(CDCl_3): 1.89(m, 2H, H_6); 2.33(s, 3H, H_{10}); 2.91(m, 4H, $\text{H}_5 + \text{H}_8$); 3.65(s, 1H, OH); 3.77, 3.80(2s, 6H, OCH_3); 6.66(s, 2H, $\text{H}_2 + \text{H}_3$);

^{13}C RMN (CDCl_3): 19.2(C_5); 23.9(C_{10}); 29.7, 32.4(C_6, C_8); 55.5, 55.6(OCH_3); 76.4(C_7); 107.0, 107.4(C_2, C_3); 122.7, 125.5($\text{C}_{4a}, \text{C}_{8a}$); 151.1, 151.6(C_1, C_4); 212.3(C_9).

15 CCD: r.f. 0.27 (éter de petróleo/acetato de etilo = 80/20)

CLAR: r.t. = 5.9 min (Condiciones: Lichrospher 100 RP 18 (5 μm) 250x4mm $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ + 0.1% TFA = 50/50; 1ml/min; $\lambda=214\text{nm}$; 20 μl de una solución 2.5 mg/ml).

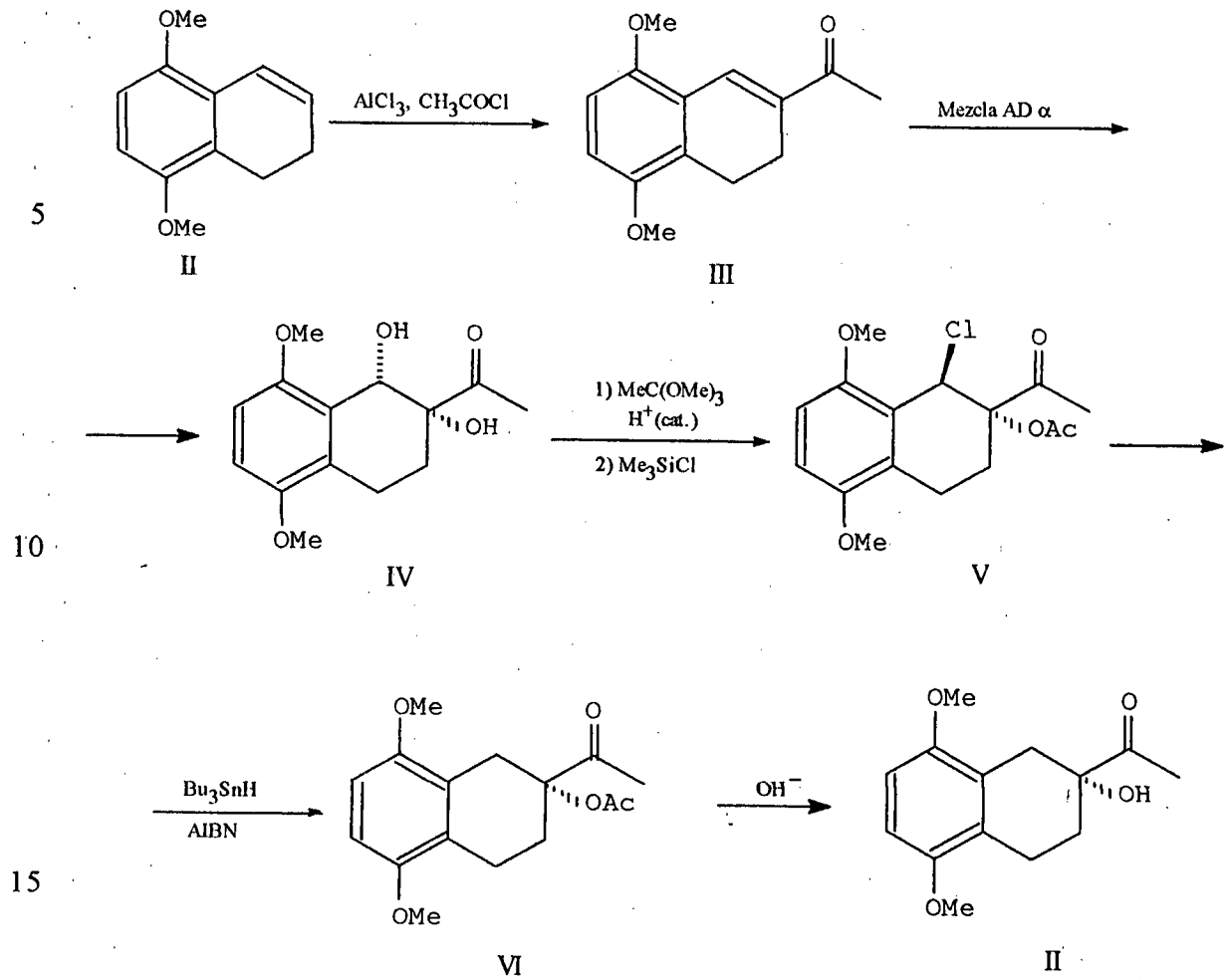
e.e = > 99% determinado por CLAR quiral (Condiciones:

20 Quiralcel OD 250 x 4.6 mm; n-hexano/EtOH = 90/10; 1 ml/min; $\lambda=214\text{ nm}$; 20 μl de una solución 1.35 mg/10 ml).

punto de fusión = 126-129°C.

$[\alpha]_D^{25} = -46.2^\circ$ (c=1.0, CHCl_3).

ESQUEMA DE REACCIÓN I



Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor
 método conocido por la solicitante para llevar a cabo la
 citada invención, es el que resulta claro de la presente
 descripción de la invención

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

Radicación No. 03040538

Clasificación Internacional (IPC): C07H 15/252

Concepto Técnico No. 418

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Vía Nacional



Vía PCT (fase nacional)



Cap. I



Cap. II



No. Sol. Internacional

PCT/EP01/13217

Fecha de Presentación Internal.

15/11/2001

Como resultado del examen definitivo, 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: 73 a 89

1.2. Reivindicaciones:

Folios 96 a 100 como fueron originalmente presentadas

Folios 157 a 160 modificadas por 1^{er} art 45

Folios 179 a 182 modificadas por 2^{do} art 45

1.3 Rta. del Solicitante:

Folios: 130 a 147

Folios: ~~170~~ a ~~182~~

1.4 Prioridad:

Fecha: 16/11/2000, país: It y número: FI2000A00023

2 Objeto de la invención

- Título sugerido para la solicitud: Proceso más rápido y de mayor rendimiento, para la síntesis de antraciclinas ópticamente activas útiles como antineoplásicos.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de procesos útiles para la síntesis de antraciclinas ópticamente activas las cuales son de amplio uso terapéutico como fármacos antineoplásicos.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto ópticamente activo y un proceso para la síntesis de antraciclinas ópticamente activas en donde la tetralina ópticamente activa (I) se obtiene en solo 4 o 5 pasos y se prepara estereoselectivamente a partir del 5,8-dialcoxi-3, 4 -dihidronaftaleno (II) el cual al contrario a los métodos que aplican la resolución de mezclas racémicas, (difíciles de realizar y con rendimientos inferiores al 30%) muestra la ventaja de proporcionar el intermediario clave (I)

en rendimientos mucho mayores ($\geq 70\%$) que los reportados en la literatura y fácil e industrialmente explotable.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): A61K 31/015, C07H 15/252

3 Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 16/11/2000

- Consultadas las bases de datos con que cuenta la oficina y las otras fuentes utilizadas para determinar el estado de la técnica no se encontró documento alguno relacionado con el objeto de la solicitud.

4. Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

Novedad y Nivel inventivo (artículos 16 y 18 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica (1-9) un proceso de preparación de antraciclinas de fórmula (VIII) y (10) compuesto ópticamente activo de fórmula (V).

D1 XP001058968 un proceso para la preparación de una antraciclina (Ver folios: 18-20).

Esta solicitud **difiere con D₁**, en que dos características esenciales: 1) En dicha anterioridad se inicia el proceso con el compuesto de fórmula (II) el cual es formilado de acuerdo con la reacción Vilsmeier-Haack y luego por Grignard se adiciona bromuro de metil magnesio al grupo formil obtenido en la primera etapa, mientras que en la solicitud los compuestos de fórmula (II) son acilados con cloruro de acetilo por un exceso de $AlCl_3$ obteniendo en un solo paso en sustituyente C_2 . 2) En D₁ se requiere una oxidación del grupo hidroxilo a una cetona para poder llegar al compuesto (I) lo cual no se requiere en la solicitud. por lo tanto es nueva de acuerdo a lo estipulado en el art. 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina..

El problema técnico planteado en esta solicitud el cual es la necesidad de procesos para la síntesis de antraciclinas ópticamente activas de amplio uso terapéutico como fármacos antineoplásicos, no se había resuelto previamente. Por esta razón se considera que el proceso para la síntesis de antraciclinas ópticamente activas en donde la tetralina ópticamente activa de fórmula (I) se obtiene en menor cantidad de pasos que en el arte previo y se prepara estereoselectivamente a partir del 5,8-dialcoxi-3, 4 -dihidronaftaleno (II) proporcionando el intermediario clave (I) en rendimientos mucho mayores que lo enseñado en el estado de la técnica ($\geq 70\%$), no era evidente para una persona medianamente versada en la materia.

- Por lo tanto, también **tiene nivel inventivo** de acuerdo a lo estipulado en el art. 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Aplicación industrial (artículo 19 D 486)

- De acuerdo con el artículo 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina se considera que la invención es susceptible de aplicación industrial porque puede ser producida o utilizada en la industria.

Título sugerido para la invención: Proceso más rápido y de mayor rendimiento, para la síntesis de antraciclinas ópticamente activas útiles como antineoplásicos.

5. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 a 10 (folios: 179 a 182).

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 418	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202087
------------------------------------	--

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
Nº Radicación	03040538	Fecha de presentación	05-05-2003
Nº Solicitud Internacional	PCT/EP01/13217	Fecha Solicitud Internacional	15/11/2001
Nº Prioridad	FI2000A000237	Fecha de Prioridad	16/11/2000

Palabras clave			
CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA			
DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES			
US6921841	EE200300180	DK1335927T	
US2004029819	CN1474827	DE60121615T	
MXPA03004188	CA2429136	CN1249071C	
EP1335927	ES2267834T		
Patente Original	WO 02/40496		

BASES DE DATOS CONSULTADAS
ESPACENET

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	Fecha	Reiv. afectadas
EPO	09/01/2003	Ninguna

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	Relevancia	Reiv. afectadas
RAO, A. V. RAMA ET AL: "A stereoconvergent synthesis of (+)-4-demethoxydaunomycin"	Particular (X)	1, 9
RHO, YOUNG S. ET AL: "Total synthesis of a new 7-deoxyidarubicinone derivative through the functionalization of an A-ring side chain". DATABASE CA. CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;	Particular (X)	1, 9
TANNO NORIHIKO ET AL: "Preparation of dihydroxytetrahydronaphthacenedione derivatives as intermediates for anthracycline antibiotics"	Particular (X)	12
NAKAJIMA, M. ET AL.: "Short-step asymmetric synthesis of anthracycline antibiotics via enantioselective dihydroxylation by osmium tetroxide with a chiral diamine".	Particular (Y)	1-3, 6-12
RAO, A. V. RAMA ET AL: "Total synthesis of (+)-4-demethoxydaunomycinone"	Particular (Y)	1-3, 6-12

LITERATURA NO PATENTES		
Documento	Relevancia	Reiv. afectadas

Observaciones	

Fecha del examen	21/09/2007
------------------	------------