

GOMEZ & DIAZ

ABOGADOS ASOCIADOS

COUNSELLORS AT LAW

NIT: 860.042.639-6

153

PARTNERS:

Dr. ALIRIO GOMEZ LOBO
MARGARITA DIAZ DE GOMEZ

ADDRESS:

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-040538- -00008-0000

Fecha: 2008-06-16 16:29:03 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 8

ASSOCIATE:

Dra. DORA MARIA GOMEZ DIAZ

E-mail: gerencia@gomezydiaz.com

www.gomezydiaz.com

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 este Distrito Capital de Bogotá, República de Colombia, abogada en ejercicio e identificada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad **MENARINI RICERCHE S.p.A.**, con domicilio en Vía Tito Speri, 10, I-00040 Pomezia - ITALIA, según PODER que fue conferido a la suscrita el 9 de Abril de 2003 por el Representante Legal de la sociedad **MENARINI RICERCHE S.p.A.**, CARLO ALBERTO MAGGI, el cual fue debidamente otorgado y autenticado ante NOTARIO DE FLORENCIA y, legalizado el 11 de Abril de 2003 con la correspondiente APOSTILLA, documento que fue presentado ante la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO con memorial que fue radicado ante esa Entidad el 23 de Mayo de 2003, por medio del presente escrito y estando dentro del término legal previsto para tal efecto de conformidad con lo preceptuado en la DECISION 486, presento respuesta al **EXAMEN DE PATENTABILIDAD, CONCEPTO TECNICO No. 569**, notificado mediante OFICIO NO. 3961 del 14 DE MARZO DE 2008.

RESPUESTA AL CONCEPTO TECNICO:

1. DE LA SOLICITUD DE PATENTE.

Reivindicaciones.

AFILIADO A INTERJURIST – GINEBRA - SUIZA
MEMBER OF INTERJURIST – GENEVA - SWITZERLAND

GOMEZ & DIAZ

ABOGADOS ASOCIADOS
COUNSELLORS AT LAW
NIT: 860.042.639-6

154

PARTNERS:

Dr. ALIRIO GOMEZ LOBO
MARGARITA DIAZ DE GOMEZ

ASSOCIATE:

Dra. DORA MARIA GOMEZ DIAZ

E-mail: gerencia@gomezydiaz.com
www.gomezydiaz.com

ADDRESS:

CARRERA 7 No. 32-85, OFICINA 501
TELEFONOS: 2859058 - 2452462
APARTADO AEREO 19585
FAX: 2859919
BOGOTA, D.C. / COLOMBIA - S.A.

- 2 -

El Examinador Técnico de Patentes objeto el Capítulo Reivindicatorio porque:

- *En la Reivindicación 1 los términos "trietilortoacetato", "reducción directa", "cantidad catalítica de Osmio", no corresponden con el capítulo descriptivo.*
- *El objeto de la Reivindicación 1 no es claro, en cuanto a que finalmente no se entiende si la meta es llegar al compuesto (I) o al (VIII).*
- *La Reivindicación 2 no se acepta debido a que como lo indica el solicitante las reacciones que se pretenden proteger han sido realizadas por procesos conocidos.*

El objeto de la solicitud no es claro e incumple así mismo con el requisito de concisión, dadas las observaciones esbozadas en los numerales precedentes. En este sentido se requiere al interesado para que realice las modificaciones correspondientes a fin de subsanar las no conformidades encontradas por este Despacho.

R/: Nuestro poderdante de acuerdo con las objeciones del Examinador de Patentes al Capítulo Reivindicatorio, modifica las Reivindicaciones teniendo en cuenta que el objeto principal de la invención es el de obtener una antraciclina de fórmula VIII. Además, elimina los términos "trietilortoacetato", "reducción directa".

Por lo tanto, el solicitante pone a consideración del Despacho un **Nuevo Capítulo Reivindicatorio** el cual contiene 12 Reivindicaciones, en 4 folios.

2. DEL ANALISIS DE PATENTABILIDAD.

Nivel Inventivo.

De acuerdo al análisis del examen técnico, el Examinador concluye que el "Problema Técnico Objetivo fundamental de la Invención Reivindicada no puede definirse y el proceso y compuesto reivindicado se consideran tan solo una alternativa, sin ningún salto tecnológico que lo haga superior a lo previamente conocido."

"Por consiguiente, de acuerdo a las consideraciones expuestas anteriormente resulta obvio el diseño de este tipo de procesos para un experto en la materia."

"La presente solicitud de patente reivindica (2) un proceso de acuerdo a la reivindicación 1 caracterizada porque la tetralina (I) se convierte en antracilinona (VII) y luego en antraciclina (VIII) ambas reacciones según se informa por el

GOMEZ & DIAZ

ABOGADOS ASOCIADOS
COUNSELLORS AT LAW
NIT: 860.042.639-6

155

PARTNERS:

Dr. ALIRIO GOMEZ LOBO
MARGARITA DIAZ DE GOMEZ

ASSOCIATE:

Dra. DORA MARIA GOMEZ DIAZ

E-mail: gerencia@gomezydiaz.com
www.gomezydiaz.com

ADDRESS:

CARRERA 7 No. 32-85, OFICINA 501
TELEFONOS: 2859058 - 2452462
APARTADO AEREO 19585
FAX: 2859919
BOGOTA, D.C. / COLOMBIA - S.A.

- 3 -

solicitante se realizan por procesos conocidos por lo tanto tampoco tienen nivel inventivo."

"Las reivindicaciones 3 y 9 por ser dependientes de la 2 la cual se vio afectada por Nivel Inventivo quedan de esta forma afectadas de manera obvia por Nivel Inventivo en sus demás modalidades.

R/: Con relación a las objeciones del Examinador de Patentes con respecto al nivel inventivo de la invención, el solicitante desea resaltar lo siguiente:

Hasta ahora no había sido conocido, ni sugerido que era posible llevar a cabo una reacción directa Friedel-Kraft sobre componentes de fórmula (II) utilizando solo cloruro de acetilo y un exceso de AlCl_3 . Por el contrario la literatura informa cómo varios intentos fallidos con la reacción de acetilación, así como también se describe en el documento D2 se ha llevado a cabo sin éxito, lo cual obligaron a llevar a cabo una clase de formulaciones de acuerdo con Vilsmeier-Haack, usando N,N-dimetilacetamida-fósforo oxiclóruo en cloroformo; y a propósito esta reacción dio un rendimiento de cerca del 10%. A diferencia con la reacción Friedel-Kraft llevada a cabo de acuerdo con el proceso de la solicitud de patente de invención actualmente en estudio permitió un rendimiento del 70%.

En otras palabras, el nivel inventivo del proceso de la presente invención de nuestro poderdante, radica en el hecho de que un componente de fórmula (III) es utilizado como reacción intermedia y en la conversión de la tetralina (IV) en la antraciclina de fórmula (VII) en las condiciones dadas.

Se debe notar cómo, en la tecnología de punta, varios procesos diferentes han sido tratados para lograr los resultados deseados como por ejemplo:

- Una hidroxilación enantio-selectiva (la cual incluye etapas completamente diferentes),
- La formulación de los mismos productos de inicio utilizados en esta aplicación de acuerdo con Vilsmeier en lugar de la acilación directa; la clave intermedia (componente 1) se obtiene de ahí en adelante a través de una serie de reacciones completamente diferentes a las descritas en esta aplicación.

Podemos decir que en la literatura conocida y, en particular, en los dos documentos citados por el Examinador, documentos D1 y D2, carecen de la característica clave del proceso actual como se ha explicado anteriormente, por

GOMEZ & DIAZ

ABOGADOS ASOCIADOS
COUNSELLORS AT LAW
NIT: 860.042.639-6

156

PARTNERS:

Dr. ALIRIO GOMEZ LOBO
MARGARITA DIAZ DE GOMEZ

ASSOCIATE:

Dra. DORA MARIA GOMEZ DIAZ

E-mail: gerencia@gomezydiaz.com
www.gomezydiaz.com

ADDRESS:

CARRERA 7 No. 32-85, OFICINA 501
TELEFONOS: 2859058 - 2452462
APARTADO AEREO 19585
FAX: 2859919
BOGOTA, D.C. / COLOMBIA - S.A.

- 4 -

ejemplo, un paso que puede ser llevado a cabo solamente gracias a las condiciones particulares adoptadas.

Por otra parte, nuestro poderdante está de acuerdo con la apreciación del Examinador Técnico de Patentes de que el Capítulo Reivindicatorio no está especificando las características relevantes de la presente invención con relación a los documentos del Estado de la Técnica, por lo cual procedió a modificar dichas reivindicaciones, las cuales se han presentado también en otros países donde han obtenido su concesión, como en Europa, Rusia, China, los Estados Unidos y, su pre-concesión en muchos otros países.

Por lo expresado anteriormente queda claramente demostrado que existen diferencias sustanciales entre los procesos que se describen en los documentos D1 y D2, con los que se desean proteger en la presente invención, por lo cual el **Nuevo Capítulo Reivindicatorio** cumple con el requisito de **NIVEL INVENTIVO**, exigido por la legislación vigente.

En conclusión, nuestro poderdante pone a consideración del Examinador Técnico de Patentes un *nuevo Capítulo Reivindicatorio*, cumpliendo así con las exigencias del Concepto Técnico No. 569 del 14 de Marzo de 2008; por lo tanto, solicito respetuosamente se proceda a **CONCEDER** la Patente de Invención titulada: **"PROCESO PARA LA SINTESIS DE ANTRACICLINAS OPTICAMENTE ACTIVAS"**, a nombre de la sociedad **MENARINI RICERCHE S.p.A.**

Atentamente,



DORA MARIA GOMEZ DIAZ

C.C. No. 52'145.354 DE SANTAFE DE
BOGOTA D.C.

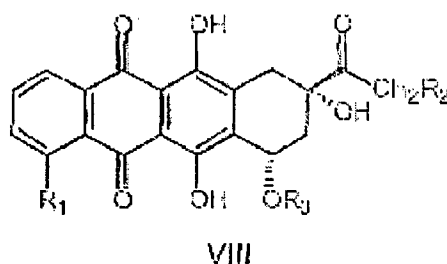
T.P. No. 95.718 del C. S. DE LA J.

ANEXO: LO ANUNCIADO
DMGD/

AFILIADO A INTERJURIST - GINEBRA - SUIZA
MEMBER OF INTERJURIST - GENEVA - SWITZERLAND

NUEVAS REIVINDICACIONES

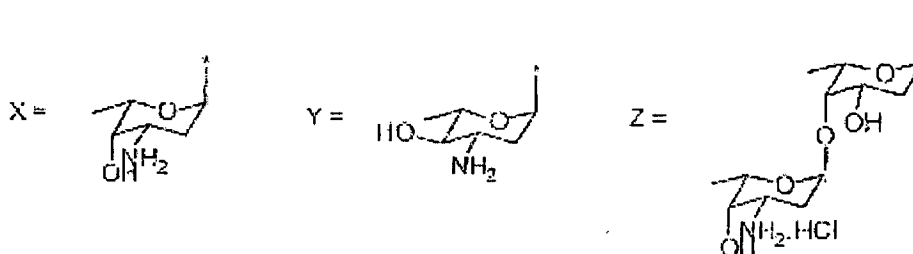
1. Proceso para la preparación de antraciclina de la fórmula VIII:



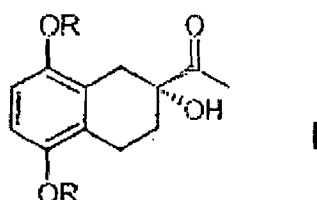
en donde $R_1 = \text{H, OH, OCH}_3$;

$R_2 = \text{H, OH}$;

$R_3 = \text{X, Y o Z}$ donde:

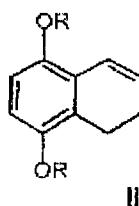


que comprende la formación del intermediario de la fórmula (I):



en donde: $R = \text{C}_{1-3}$, alquilo

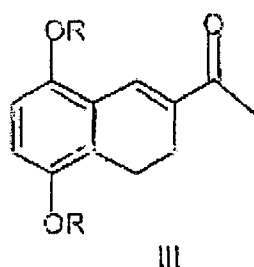
CARACTERIZADO PORQUE dicho intermediario de la fórmula (I) se prepara iniciando desde 5-dialkoxy-3,4-dihidronaftaleno de la fórmula (II):



en donde: $R = \text{C}_{1-3}$, alquilo.

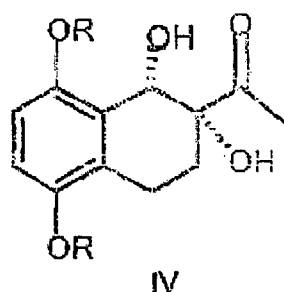
2. Proceso de acuerdo con la Reivindicación 1, **CARACTERIZADO PORQUE:**

- a) el 5,8-dialkoxy-3,4-dihidronaftaleno de la fórmula II, de acuerdo con la Reivindicación 1, acilado en un solo paso formando el correspondiente derivado de acilo (III)



en donde R = C₁₋₃, alquilo

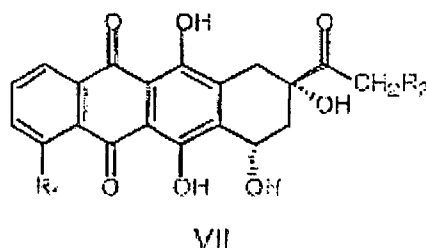
- b) el derivado acilo (III) se hidroxila enantio-selectivamente para formar el diol (IV)



en donde R = C₁₋₃, alquilo

el cual se transforma en la tetralina de la fórmula (I) tal como se definió en la Reivindicación 1,

- c) dicha tetralina de la fórmula (I) se convierte en la antraciclinona de la fórmula VII



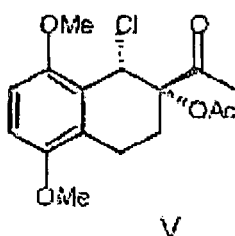
en donde $R_1 = \text{H, OH, OCH}_3$,

$R_2 = \text{H, OH, O-acilo}$

donde el grupo acilo se selecciona entre el formilo, el acetilo, mono- o di- o tri- cloroacetilo y esta se convierte finalmente en la antraciclina de fórmula VIII, como se definió en la Reivindicación 1.

3. Proceso de acuerdo con la Reivindicación 2, **CARACTERIZADO PORQUE** $R = \text{metil}$ y $R_2 = \text{acetil}$.
4. Proceso de acuerdo con las Reivindicaciones 2 y 3 **CARACTERIZADO PORQUE** la acilación de (II) a (III) se realiza en cloruro de acetilo en la presencia de un exceso de cloruro de aluminio a una temperatura comprendida entre -35°C y 25°C .
5. Proceso de acuerdo con la Reivindicación 4, **CARACTERIZADO PORQUE** la acilación se realiza a 0°C .
6. Proceso de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 5, **CARACTERIZADO PORQUE** la dihidroxilación enantio-selectivamente de acuerdo con el paso (b) se realiza usando cantidades catalíticas de osmio usando la mezcla AD- α reactiva con una adición complementaria de una sal de osmio y metanosulfonamida.
7. Proceso de acuerdo con la Reivindicación 6, **CARACTERIZADO PORQUE** la sal de osmio usada es $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$.

8. Proceso de acuerdo con la Reivindicación 7, **CARACTERIZADO PORQUE** la reacción se lleva a cabo a -4°C a $+20^{\circ}\text{C}$.
9. Proceso de acuerdo con la Reivindicación 8, **CARACTERIZADO PORQUE** la reacción se lleva a cabo a 0°C .
10. Proceso de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 9, **CARACTERIZADO PORQUE** las antraciclinas de la fórmula (VIII) son: daunomicina (VIII, en donde $R_1=\text{OCH}_3$, $R_2=\text{H}$, $R_3=\text{X}$); doxorubicina (VIII, en donde $R_1=\text{OCH}_3$, $R_2=\text{OH}$, $R_3=\text{X}$); l'hidrarubicina (VIII, en donde $R_1=\text{H}$, $R_2=\text{H}$, $R_3=\text{X}$); l'epirubicina (VIII, en donde $R_1=\text{OCH}_3$, $R_2=\text{OH}$, $R_3=\text{Y}$), o una tetraciclina de la fórmula VIII, en donde $R_1=\text{H}$, $R_2=\text{OH}$, $R_3=\text{Z}$, donde X, Y y Z tal como se definieron en la Reivindicación 1.
11. Compuesto activo ópticamente de la fórmula V



12. Compuesto activo ópticamente de la fórmula VI

