



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. 2218**, notificado mediante Oficio No. 12826 del 10 de octubre de 2008 y del cual se solicitó prórroga.

RESPUESTA AL CONCEPTO TECNICO:

1. DE LA SOLICITUD DE PATENTE.

Descripción de la invención.

El Examinador Técnico manifiesta en su concepto técnico lo siguiente:

- *Folio 81. La reivindicación 1b está soportada en este folio como sal de sodio y metansulfonamida, no como sal de osmio como se indica en el capítulo reivindicatorio.*

GOMEZ & DIAZ

ABOGADOS ASOCIADOS

2

165
171

R/: El solicitante se permite aclarar que al traducir la página 6 de la solicitud PCT/EP01/13217 se cometió un error porque se mencionó a la sal de sodio y metansulfonamida, escribiéndose la fórmula estructural de la sal de osmio (ver página 9 de la traducción de la solicitud PCT, así como en la reivindicación 6 original), así:

"El compuesto III es convertido estereoselectivamente a diol IV mediante una dihidrolización asimétrica Sharpless la cual está descrita en la literatura para otros sustratos de olefina (Sharpless et al., Chem. Rev. 1994, 94, 2483). El reactivo usado en esta etapa es la mezcla AD- α (catálogo Aldrich, reactivo 39275-8, ver también J. Org. Chem. 1992, 57, 2768) con una adición complementaria de sal de sodio ($K_2OsO_2(OH)_4$) y metansulfonamida"

"La sal de osmio está siempre en una cantidad catalítica vis-a-vis el sustrato."

Mientras que en la solicitud PCT/EP01/13217 en inglés se describe:

"Compound III is stereoselectively converted to diol IV by a Sharpless asymmetric dihydroxylation which is described in literature for other olefin substrates (Sharpless et al., Chem. Rev. 1994, 94, 2483). The reactive used in this step is AD-mix α (catalogue Aldrich, reactive 39275-8, see also J. Org. Chem. 1992, 57, 2768) with a further addition of the osmium salt ($K_2OsO_2(OH)_4$) and methanesulphonamide."

"The osmium salt is always in catalytic quantity vis-à-vis the substrate."

Por lo tanto, adjuntamos una nueva descripción de la invención con la página 9 donde se hace la corrección de la sal de osmio; por lo cual la reivindicación 1b sí está soportada en la descripción como sal de osmio.

- Si bien el capítulo descriptivo muestra que el rendimiento de los procesos ilustrados en términos generales es mayor al 70% (folios 83-88), no muestra evidencias que verifiquen que el uso del cloruro de acetilo en presencia de un exceso de $AlCl_3$ produce un más alto rendimiento del producto final comparado con el uso de la reacción Vilsmeier-Hack revelado en D₁, o que lo revelado en D₂.
- El capítulo descriptivo no presenta evidencias que demuestren las ventajas que le confiere el compuesto ópticamente activo que se pretende proteger a los compuestos finales.

R/: El solicitante manifiesta que en el numeral 2 como respuesta al Análisis de Patentabilidad. Nivel Inventivo, se exponen los argumentos que se tienen sobre el rendimiento del proceso de la invención con relación a lo establecido en los documentos D₁ y D₂.

Reivindicaciones.

El Examinador Técnico de Patentes objetó el Capítulo Reivindicatorio porque:

- *La Reivindicación 1: habla explícitamente de un "proceso" pero no se muestra o esquematiza algún proceso.*
- *Reivindicación 1: Siendo una reivindicación de proceso contra su caracterización esencial en la formación de un intermediario (I) del cual tampoco se muestra la reacción de la cual procede, por lo cual es ambiguo el aspecto a proteger. Proceso o intermediario (I).*
- *Reivindicación 1b: No corresponde "cantidad catalítica de osmio" a lo declarado por el capítulo descriptivo (folio 81): "sal de sodio y metansulfonamida".*
- *Reivindicación 12: No se acepta por lo anteriormente explicado en el ítem 2 "Modificaciones no aceptadas ya que esta adición de materia no se relaciona con sugerencias u objeciones realizadas por este despacho con motivo del anterior estudio de fondo, ni se ha adicionado con el fin de permitir mayor claridad o concisión a la solicitud"*

R/: Nuestro poderdante de acuerdo con las objeciones del Examinador de Patentes al Capítulo Reivindicatorio, y a los argumentos con respecto al nivel inventivo que más adelante se exponen, modifica las reivindicaciones teniendo en cuenta que el objeto principal de la invención es el de obtener una antraciclina de fórmula VIII.

Por lo tanto, el solicitante pone a consideración del Despacho un **Nuevo Capítulo Reivindicatorio** el cual contiene 10 Reivindicaciones, en 4 folios.

2. DEL ANALISIS DE PATENTABILIDAD.

Nivel Inventivo.

De acuerdo al análisis del examen técnico, el Examinador concluye que:

"De esta forma el Problema Técnico Objetivo fundamental de la Invención Reivindicada no puede definirse y el proceso y compuesto reivindicado se consideran tan sólo 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 solicitante se realizan por procesos conocidos por lo tanto tampoco tienen nivel inventivo."

GOMEZ & DIAZ
ABOGADOS ASOCIADOS

4

4
167
172

"Las demás reivindicaciones por ser dependientes de aquellas afectadas por Nivel Inventivo quedan de esta forma afectadas de manera obvia por Nivel Inventivo en sus demás modalidades".

"Debido a la falta de evidencias y objeciones que no se han subsanado esta solicitud reincide en su carencia de nivel inventivo según el estudio de fondo del artículo 45 precedente."

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

Los procedimientos sintéticos descritos por Russell y otros (J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1983, 994), Rho y otros (Bull. Korean Chem. Soc. 2000, 21 (8), 774) y Rama Rao y otros (Ind. J. Chemistry, 1985, 24B, 697) se verificaron en nuestros laboratorios durante el desarrollo del proceso para la preparación del compuesto reportado en la aplicación.

Los resultados se resumen en la Tabla siguiente:

	Reactivo Inicial	Producto Final	Tipo de Reacción Paso Número	Rendimiento Total	Comentarios
Descrito por Russell	Diacetil análogo del compuesto II	III	Trabajos de Friedel 3	58%	- Baja reproducibilidad - Mezcla de productos (al menos 3) - Rendimiento máximo en nuestros labs: 32% -No apropiado para escalamiento
Similar al procedimiento de Russell (en nuestros laboratorios)	Compuesto II	III	Trabajos de Friedel 3	< 50%	- Baja reproducibilidad - Rendimiento total bajo -Es necesaria purificación cromatográfica final - No apropiado para escalamiento
Descrito por Rama Rao	Compuesto II	III	Vilsmeier Haack 1	10%	-ConN,N-difeenilacetamida-POCl ₃ - Muy bajo rendimiento - No se puede mejorar
Nuestro Proceso	Compuesto II	III	Trabajos de Friedel 1	>70%	- Alta reproducibilidad Escalamiento alto
Descrito por Rho	Compuesto II	I	Vilsmeier Haack 5	20%	-La ruta sintética es diferente - No se obtuvo intermedio III -Alta inestabilidad de epoxide

5
168
174

					- Baja reproducibilidad - No viable para escalamiento
Nuestro Proceso	Compuesto II	I	Trabajos de Friedel 4 (2)*	40% (50%)*	- Alta Reproducibilidad - Escalamiento alto

* Pasos sintéticos y rendimiento total cuando se usa reducción catalítica

Russell y otros (J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1983, 994) obtuvieron el análogo diacetil del compuesto III en dos pasos (Fig.1), comenzando del correspondiente precursor II, por acilación con AlCl_3 seguido por dehidroclorinación con LiCl .

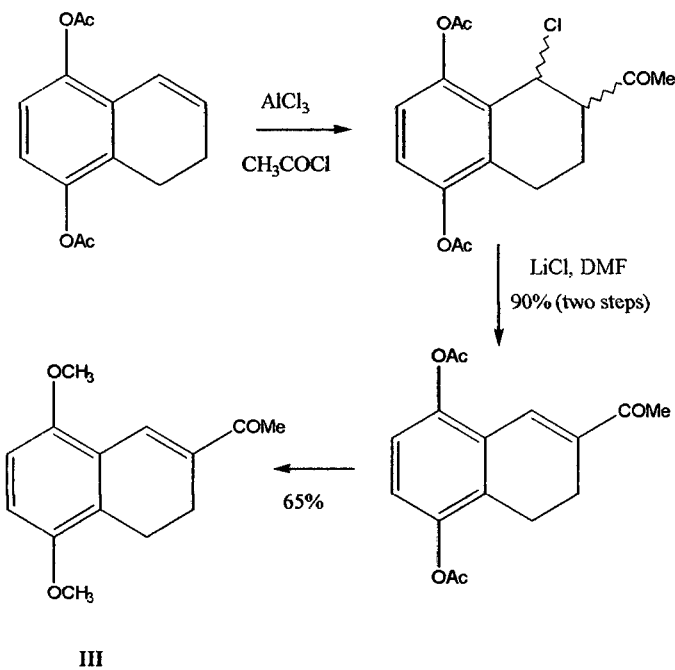


Figure 1

El rendimiento de los dos pasos fue de 90%. La conversión posterior a nuestro intermedio III deseado fue reportada con un rendimiento de 65%. Por lo tanto, de acuerdo con este procedimiento el intermedio III se obtuvo mediante 3 pasos y 58% de rendimiento total.

Aplicamos la misma secuencia de reacción al compuesto II (Fig.2), pero se obtuvieron varios resultados fallidos tanto para rendimiento como para la pureza. Al final de los dos pasos (acilación con AlCl_3 y dehidroclorinación con LiCl en DMF) la mezcla de reacción, que contiene al menos 3 componentes, se purificó por cromatografía flash dando el intermedio III, con un rendimiento máximo del 55% (en comparación con el rendimiento del 90% reportado por Russell y otros para el análogo diacetil). Hemos decidido seguir exactamente el mismo procedimiento sintético como el reportado en la literatura

GOMEZ & DIAZ

ABOGADOS ASOCIADOS

6

6
169
175

sobre el precursor diacetil análogo, pero en este caso también se observaron bajo rendimiento y baja reproducibilidad.

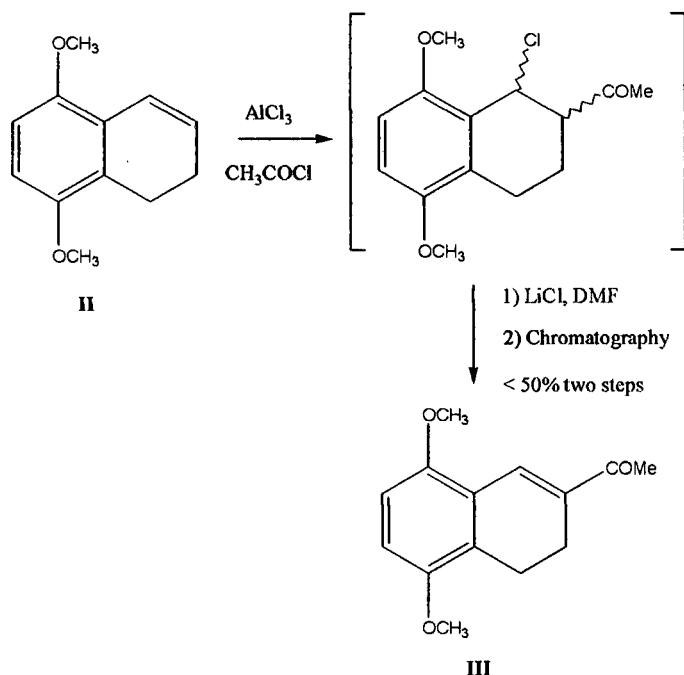


Figure 2

El método descrito por Rho y otros (Bull. Korean Chem. Soc. 2000, 21 (8), 774) da la tetralina ópticamente activa Wong I en cinco (5) pasos (Fig.3) y 20% de rendimiento comenzando del precursor II y usando el reactivo Vilsmeier-Haack. Este procedimiento ya fue aplicado por Rama Rao y otros en 1985 (Ind. J. Chemistry, 1985, 24B, 697) cuando, después de varios intentos fallidos para acilar el precursor II, obtuvieron el compuesto III en rendimiento del 10% usando N,N-difenilacetamida/oxicloruro de fósforo.

Se verificó en nuestros laboratorios el mismo esquema sintético como el reportado por Rho, pero se presentaron los siguientes asuntos críticos:

- La epoxidación del doble enlace por t-BuOOH, (+)-DIPT y Ti(OiPr)₄ dio un rendimiento más bajo que los resultados en la literatura (30% vs 42%) y el epóxido ópticamente activo resultó muy inestable. Este se degrada en la mezcla de reacción para dar 5,8-dimethoxy-2-tetralone, como ya lo había observado Rama Rao y otros (J.Chem. Soc. Chem. Commun., 1984, 453). Este asunto crítico y la necesidad de llevar a cabo este paso a -78°C hace muy difícil el uso industrial de la síntesis.

7
170
176

- Los siguientes pasos de reducción por LiAlH_4 y de reacción con el reactivo Fetizon mostraron baja reproducibilidad y rendimientos más bajos.
- Varios intentos para recuperar el material no reactivado debido a la resolución cinética (por reacción Mitsunobu o por deshidratación/oxidación) fueron fallidos mostrando otro límite para el uso industrial de la síntesis.

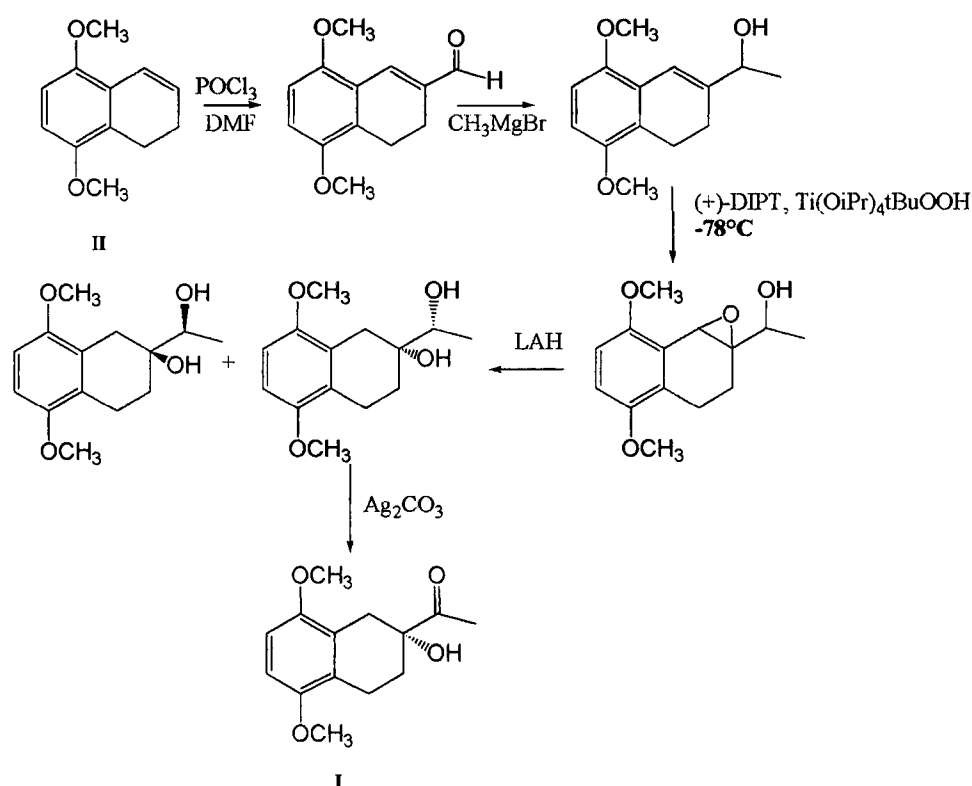


Figure 3

Por lo tanto configuramos un nuevo procedimiento, como lo describe la aplicación (Fig. 4). El intermedio III se obtuvo comenzando desde el componente II por acilación, utilizando un exceso de AlCl_3 y cloruro de acetilo, en sólo un paso y con un rendimiento mayor al 70% después de la cristalización (superior al 80% referida al componente crudo).

Este nuevo método sintético tiene las siguientes ventajas:

- Solamente un paso y rendimiento más alto (El procedimiento Rama Rao tiene un paso pero un rendimiento de sólo el 10%); El procedimiento Russell tiene tres pasos con un rendimiento del 58%.
- Las condiciones de la reacción son apropiadas para el escalamiento y el proceso ya se llevaba a cabo en planta industrial.

8
161
171

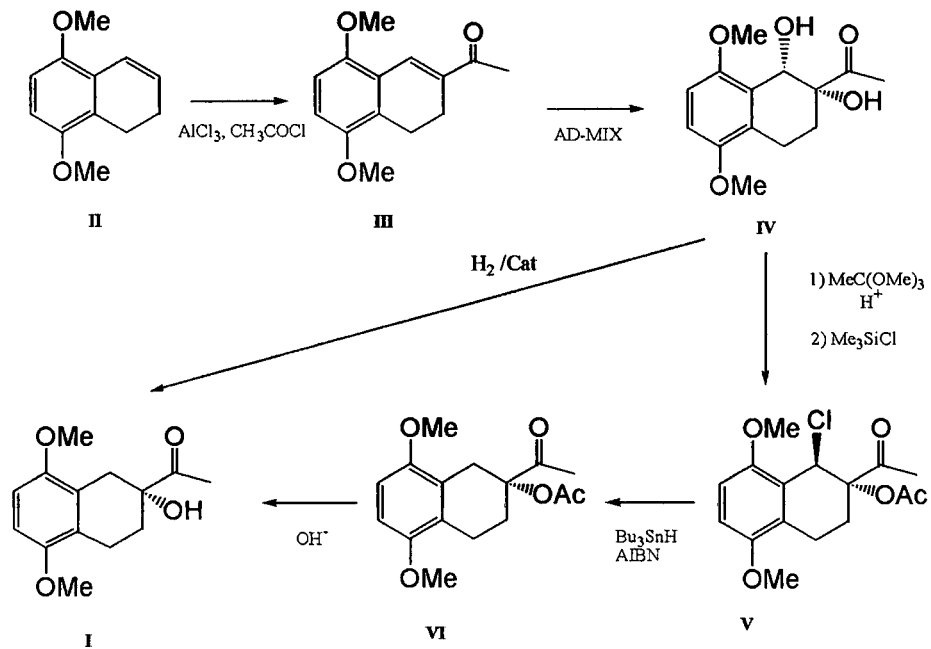


Figure 4

De acuerdo con nuestra ruta sintética el intermedio III se convierte en el óptimamente activo I en 4 pasos posteriores (o 2 pasos en caso de reducción catalítica) con un rendimiento total de cerca del 40% comenzando desde el compuesto II (50% en caso de reducción catalítica). De acuerdo con el procedimiento descrito por Rho, éste no es apropiado para un proceso industrial, el compuesto final I se obtiene en 5 pasos con 20% de rendimiento total.

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 (I) en la antraciclina de fórmula (VII) en las condiciones dadas.

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 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.

9
178

GOMEZ & DIAZ

ABOGADOS ASOCIADOS

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, el cual consta de diez (10) reivindicaciones y nueva descripción con la página 9 corregida***, dando cumplimiento con las exigencias del Concepto Técnico No. 2218 del 10 de Octubre 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

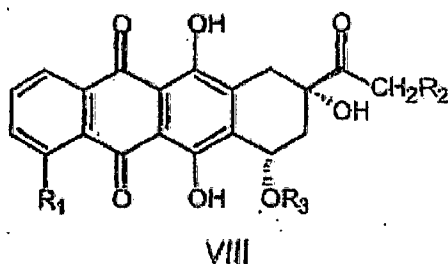
C.C. No. 52'145.354 DE SANTAFE DE BOGOTA D.C.

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

ANEXO: LO ANUNCIADO
DMGD/

NUEVAS REIVINDICACIONES

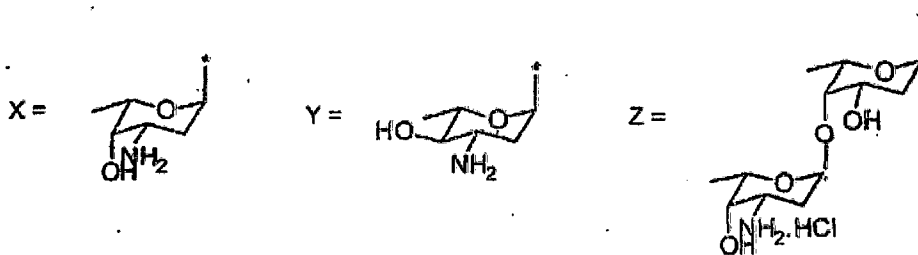
1. Proceso para la preparación de antraciclina de la fórmula VIII:



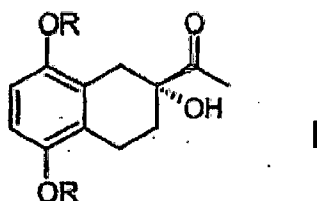
en donde $R_1 = H, OH, OCH_3$;

$R_2 = H, OH$;

$R_3 = X, Y$ o Z donde:

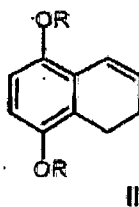


que comprende la formación del intermediario de la fórmula (I):



en donde: $R = C_{1-3}$, alquilo

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

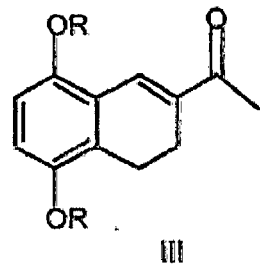


en donde: $R = C_{1-3}$, alquilo

11
180

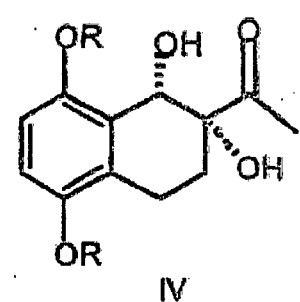
de acuerdo con las siguientes etapas:

- a) el 5,8-dialkoxy-3,4-dihidronaftaleno de la fórmula II es acilado en un solo paso con cloruro de acetilo en la presencia de un exceso de cloruro de aluminio a una temperatura comprendida entre -35°C y 25°C formando el correspondiente derivado acilo (III)



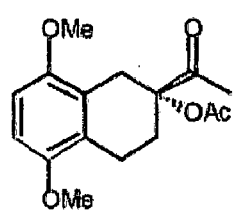
en donde $R = C_{1-3}$, alquilo

- b) el derivado acilo (III) se hidroxila enantio-selectivamente con un catalizador de osmio para formar el diol (IV)



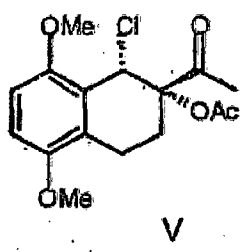
en donde $R = C_{1-3}$, alquilo

- c) el diol (IV) se convierte en acetato VI



12
93
18

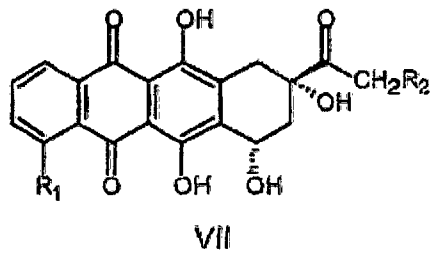
por reducción directa, o alternativamente por medio de cloroacetato (V)



por reacción con trietilortoacetato y trimetilsililcloruro seguido de la reducción de:

d) el acetato (VI) es hidrolizado a tetralina de la fórmula (I)

2. Proceso de acuerdo con la Reivindicación 1, **CARACTERIZADO PORQUE** dicha tetralina de la fórmula (I) se convierte en la antraciclinona de la fórmula VII



en donde $R_1 = H, OH, OCH_3$,

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

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.

3. Proceso de acuerdo con la Reivindicación 1 y 2, **CARACTERIZADO PORQUE** $R = \text{metil}$ y $R_2 = O\text{-acetil}$.
4. Proceso de acuerdo con la Reivindicación 1, **CARACTERIZADO PORQUE** la acilación se realiza a 0°C .

13/10/82

5. Proceso de acuerdo con la Reivindicación 1, **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.
6. Proceso de acuerdo con la Reivindicación 5, **CARACTERIZADO PORQUE** la sal de osmio usada es $K_2OsO_2(OH)_4$.
7. Proceso de acuerdo con la Reivindicación 6, **CARACTERIZADO PORQUE** la reacción se lleva a cabo a $-4^{\circ}C$ a $+20^{\circ}C$.
8. Proceso de acuerdo con la Reivindicación 7, **CARACTERIZADO PORQUE** la reacción se lleva a cabo a $0^{\circ}C$.
9. Proceso de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 8, **CARACTERIZADO PORQUE** las antraciclinas de la fórmula (VIII) son: daunomicina (VIII, en donde $R_1=OCH_3$, $R_2=H$, $R_3=X$); doxorubicina (VIII, en donde $R_1=OCH_3$, $R_2=OH$, $R_3=X$); l'hidrarubicina (VIII, en donde $R_1=H$, $R_2=H$, $R_3=X$); l'epirubicina (VIII, en donde $R_1=OCH_3$, $R_2=OH$, $R_3=Y$), o una tetraciclina de la fórmula VIII, en donde $R_1=H$, $R_2=OH$, $R_3=Z$, donde X, Y y Z tal como se definieron en la Reivindicación 1.
10. Compuesto activo ópticamente de la fórmula V

