



No. 07-089193- -00002-0000

Fecha: 2008-02-26 15:20:22 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 29

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A:

- | | |
|--|--|
| ☒ Patente de Invención. | ☐ Marca Colectiva. |
| ☐ Patente de Modelo de Utilidad. | ☐ Marca de Certificación. |
| ☐ Diseño Industrial. | ☐ Lema Comercial. |
| ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados. | |
| ☐ Marcas de Productos o Servicios. | |

②

SOLICITUD
PUBLICADA

Número del expediente: 06-89193
Solicitante: WYETH
Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
Título de la nueva creación o denominación del signo: "RECUPERACIÓN DE CCI-779 A PARTIR DE LICORES MADRE".
Gaceta: 582

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE	Nombre: PROCAPS S.A	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>890.106.527-5</u>
	Dirección: CALLE 80 No. 78B -201 Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA Lugar de Constitución: BARRANQUILLA Teléfono: (571)3719900 Fax: (571)3730818 E-mail: _____	
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ Dirección: CARRERA 13 No. 119-95 OF 104 Teléfono: (571)2131213 Fax: (571)6121979 E-mail: negocios@optimum-co.com	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>51.975.664</u> TP <u>83823</u>

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

Art.14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN

Causal: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor: _____

Justificación: _____

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la misma tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

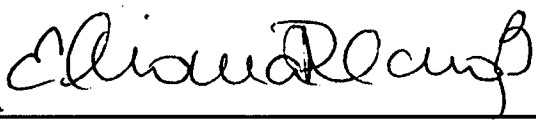
⑤ Comprobante de pago No. _____ Fecha _____

⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

FIRMA: 

C.C. 51.975.664 TP. 83823

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 07.089193
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"RECUPERACIÓN DE CCI-779 A PARTIR DE LICORES
MADRE"
Solicitante : WYETH
Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial

N° 582 del 30 de noviembre de 2007

Yo, **ELLANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **PROCAPS S.A.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada **"RECUPERACIÓN DE CCI-779 A PARTIR DE LICORES MADRE"**, cuyo titular es **WYETH**, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular rapamicin. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 30 de agosto de 2007, reivindicando prioridad bajo las solicitudes US20050657534P 2005-03-02; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 582 del 30 de noviembre de 2007, cuya publicación internacional corresponde a la WO2006093743 del 2006-09-08.

2.2. La solicitud colombiana **07.089193** objeto de la presente oposición, se refiere a un proceso para recuperar CCI-779 a partir de licores madre, que comprende: (a) concentrar el licor madre; (b) someter el CCI-779 obtenido al concentrar el licor madre para tratamiento con un amortiguador de ajuste de pH que tiene un pH en el rango de aproximadamente 5 a aproximadamente 5.5; (c) someter la mezcla a extracción de solvente; (d) secar y concentrar la capa orgánica resultante; y (e) recrystalizar el CCI-779; donde en el proceso las etapas (a) a (d) se repiten utilizando

el licor madre obtenido de la etapa (e); donde el producto final combinado excede el 95%; donde el producto final combinado excede el 98%; donde el amortiguador de ajuste de pH comprende acetato de sodio, acetato de potasio o acetato de zinc.

2.3. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: US2005033046 publicada el 10 de febrero de 2005.

2.4. Ahora bien, el documento D1, particularmente en la descripción, revela el método para la síntesis de CCI-779 basada en la química del boronato. Este documento D1, también se refiere a nuevos compuestos intermedios útiles. A partir de la descripción de página 4, párrafo 56 a 57, reivindicaciones y ejemplos, define la preparación de CCI-779 vía un éster boronato, donde los radio isómeros B y C se incrementan usando un bufer de acetato de sodio. Según se afirma en este documento anterior D1, después de la reacción con 2 metil.2,4-pentanediol, la mezcla se hace reaccionar y para después elevar su concentración, adicionando dietil eter y heptano y redissolver los sólidos precipitando la acetona. Este documento D1 también agrega que después de filtrar, la solución es de nuevo concentrada y eter y heptano son agregados, de manera que los sólidos son secados hasta obtener CCI-779 (párrafo 72). Así, las cosas, comenzando por este documento anterior D1, el problema fundamental de la presente solicitud se soluciona, puesto que se recupera el CCI-779 desde la mezcla reaccionada. Según

esta anterioridad D1, los radio isómeros B y C del 42-éster-boronato de rapimicina pueden ser incrementados usando dicho bufer en el rango de un pH de 5 hasta 6, con por ejemplo acetato de sodio. Así el rendimiento del isómero B del 42-boronato estér, describe esta anterioridad D1, fue incrementado por una modificación del pH del licor madre (párrafo 56 de D1). Igualmente, esta anterioridad D1 enseña que el isómero B del 42-boronato estér de rapimicina es menos soluble que el isómero C (párrafo 56) y cada unos de los isómeros B y C es incrementado usando un bufer de acetato de sodio, donde cualquier persona versada en la materia puede usar dicha información para deducir el proceso donde se adicione un bufer al licor madre para obtener CCI-779 en el orden de incrementar los radios de los isómeros B y C y consecuentemente obtener un adicional CCI-779 recobrado a partir del licor madre. Por lo tanto, cualquier persona versada en la materia puede llegar de manera obvia al proceso para recuperar CCI-779 a partir de licores madre con base en el documento D1, que comprende: (a) concentrar el licor madre; (b) someter el CCI-779 obtenido al concentrar el licor madre para tratamiento con un amortiguador de ajuste de pH que tiene un pH en el rango de aproximadamente 5 a aproximadamente 5.5; (c) someter la mezcla a extracción de solvente; (d) secar y concentrar la capa orgánica resultante; y (e) recrystalizar el CCI-779, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.5. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 07.089193 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con uno de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.6. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.6.1. **CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA.** Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- “Se considerará que una invención

tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”. A la fecha de prioridad, 30 de julio de 2004 a partir de D1, cualquier persona versada en la materia puede llegar de manera obvia al proceso para recuperar CCI-779 a partir de licores madre, que comprende: (a) concentrar el licor madre; (b) someter el CCI-779 obtenido al concentrar el licor madre para tratamiento con un amortiguador de ajuste de pH que tiene un pH en el rango de aproximadamente 5 a aproximadamente 5.5; (c) someter la mezcla a extracción de solvente; (d) secar y concentrar la capa orgánica resultante; y (e) recrystalizar el CCI-779, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.7. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*. La solicitud pretendida no cumple con uno de los tres requisitos de patentabilidad.

2.8. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y negar el registro Patente de invención denominada **“RECUPERACIÓN DE CCI-779 A PARTIR DE LICORES MADRE”**, cuyo titular es **WYETH,**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 582.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: US2005033046 publicada el 10 de febrero de 2005.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

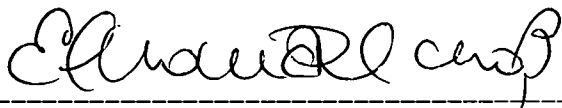
1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de PROCAPS S.A.
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:

- D1: US2005033046 publicada el 10 de febrero de 2005

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,



ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 16,752
 FECHA : FEBRERO 26 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-089193- -00002-0000

Fecha: 2008-02-26 15:20:22 Dep. 2020 NUECREACIONI
 Tra 11 PATENTEINII Eve 378 FASENACIONALI
 Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 29

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GYNOPHARM S.A.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	83556	30/01/2008	1,882,000.00
GYNOPHARM S.A.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2131825	15/02/2008	1,596,000.00

***** CONCEPTO *****

NT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES	12 MARCAS Y LE MAS COMERCIALES	266,000.00
	TOTAL :	\$ 266,000.00

SON: DOSCIENTOS SESENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



PODER ESPECIAL

Yo, **WALTER TANAKA TATEKAWA**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **PROCAPS S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. **07.089.193**, titulada "**RECUPERACIÓN DE CCI-779 A PARTIR DE LICORES MADRE.**", cuyo titular es **WYETH**, publicada en la gaceta No. 582 del 30 de Noviembre de 2007.

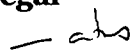
Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa y judicialmente todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

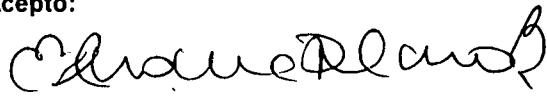
De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 20 días del mes de febrero de 2008.


PROCAPS S.A.

et **WALTER TANAKA TATEKAWA**
C.C. N° 16'251.923
Representante Legal

Acepto: 


ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ
C.C. 51'975.664 de Bogotá
T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO ANTE EL
SUSCRITO NOTARIO DE BARRANQUILLA
COMPARECIO
IDENTIFICADO CON
y declaró que es cierto el contenido del documento
interior y suya la firma
Barranquilla

Wally Jarama Patekawa
Cód. 16251923 Pulmino Calle
22 FEB. 2008

[Signature]

NOTARIA GA DE BARRANQUILLA
JORGE DEL GORDO DE CASTRO
NOTARIO

PRESENTACION PERSONAL
El anterior escrito fue presentado ante la
NOTARIA DIECICHO DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

personalmente por Eliana J.
Acenio Bohorquez
quien exhibió la c.c. S1975664 de NF
y Tarjeta Profesional No. 83873 C.S.J.
Fecha 26 FEB. 2008
Vicky B
Victoria Bernal Smejillo
NOTARIA

[Circular Notary Seal]

[Signature]



***** Pag. 1
 C A M A R A D E C O M E R C I O
 D E B A R R A N Q U I L L A
 05*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
 NIT: 890.106.527-5.

EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRÁ JUNTA DIRECTIVA DE LA CÁMARA DE COMERCIO. LAS INSCRIPCIONES DE CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO. PARA INFORMACIÓN DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 3303911.

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA, CON FUNDAMENTO EN LAS INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL:

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,190 del 22 de Julio de 1976, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 28 de Julio de 1976 bajo el No. 6,070 del libro respectivo, fue constituida la sociedad----- limitada denominada "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINAS LIMITADA "PROCAPS LIMITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,307 del 28 de Junio de 1979, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Julio de 1979 bajo el No. 10,039 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A." PROCAPS S.A.".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,810 del 31 de Dic/bre de 1980, otorgada en la Notaria Primera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 30 de Enero de 1981 bajo el No. 12,705 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad de responsabilidad limitada bajo al razon social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA LIMITADA "PROCAPS LI - MITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,755 del 10 de Nov/bre de 1983, otorgada en la Notaria Unica de Soledad, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 22 de Nov/bre de 1983 bajo el No. 17,922 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A." "PROCAPS S.A.".-----

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,615 del 06 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 1996 bajo el No. 67,218 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
cambio de razon social, por la denominacion LABORATORIOS PROCAPS S.A

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,775 del 18 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Enero de 1997 bajo el No. 67,704 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
cambio de razon social, por la denominacion PROCAPS S.A. -----

C E R T I F I C A

Que dicha sociedad ha sido reformada por las siguientes escrituras y/o documentos privados:

Numero	aaaa/mm/dd	Notaria	No. Insc o Reg	aaaa/mm/dd
39	1979/01/18	Notaria 3a. de Barranquilla.	9,452	1979/01/24
992	1981/04/30	Notaria 1a. de Barranquilla.	13,112	1981/05/06
1,464	1982/08/27	Notaria Unica de Soledad	15,533	1982/09/08
2,744	1983/08/18	Notaria Unica de Soledad	17,416	1983/08/26
3,826	1984/07/16	Notaria Unica de Soledad	19,554	1984/07/27
3,835	1985/08/26	Notaria Unica de Soledad	22,230	1985/09/04
2,260	1986/09/10	Notaria Unica de Soledad.	24,995	1986/09/15
1,849	1989/07/11	Notaria 2a. de Barranquilla.	33,909	1989/07/13
444	1990/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla.	36,101	1990/03/16
3,090	1991/12/17	Notaria 2a. de Barranquilla	43,993	1992/01/28
269	1993/02/01	Notaria 2a. de Barranquilla	48,428	1993/02/16
2,342	1993/07/28	Notaria 2a. de Barranquilla	50,582	1993/08/10
3,652	1993/11/09	Notaria 2a. de Barranquilla	51,798	1993/11/22
3,615	1996/12/06	Notaria 2a. de Barranquilla	67,218	1996/12/20
89	1997/01/16	Notaria 2a. de Barranquilla	67,704	1997/01/23
2,070	1997/07/17	Notaria 2a. de Barranquilla	70,627	1997/07/31
2,281	1997/08/04	Notaria 2a. de Barranquilla	70,813	1997/08/14
765	1999/04/22	Notaria 3a. de Barranquilla	80,628	1999/04/23
459	2001/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla	91,502	2001/02/23
2,608	2001/10/05	Notaria 2a. de Barranquilla	95,771	2001/11/08
1,730	2004/07/29	Notaria 2. de Barranquilla	112,999	2004/08/26
416	2005/03/03	Notaria 2. de Barranquilla	116,364	2005/03/10
1,613	2005/07/28	Notaria 2. de Barranquilla	119,322	2005/08/18

C E R T I F I C A

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) arriba citada(s), la sociedad se rige por las siguientes disposiciones:

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

PROCAPS S.A.-----
SIGLA: PROCAPS.

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 2
 C A M A R A D E C O M E R C I O
 D E B A R R A N Q U I L L A
 05*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
 NIT: 890.106.527-5.

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.
 NIT No: 890.106.527-5.
 MATRICULA MERCANTIL: 24,802.

C E R T I F I C A

Direccion para notificaciones judiciales:
 CL 80 No 78 B - 201.
 De la ciudad de Barranquilla.

C E R T I F I C A

DURACION: El término de duración de la sociedad se fijó hasta el 18 de Agosto de 2073.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: El objeto principal de la sociedad sera: a)-La fabricacion de capsulas y otros productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, para uso y consumo humano y veterinario; b)-La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal; c)-La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de los productos terminados, d) La compra, venta, importacion, exportacion y distribucion de toda clase de elementos instrumentales y equipos medicos, quirurgicos, odontologicos, y hospitalarios para la salud humana y animal. e) La compra, venta, exportacion y distribucion de dulces, confites, galletas y todo tipo de golosinas o alimentos para el consumo humano. f) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas, nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c). d) y e) antes descritos; g) Prestar los servicios de asesoria y consultoria en las areas administrativas, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, costos y produccion, exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de PROCAPS S.A., asi como los de publicidad y promocion de productos quimicos, cosmeticos y farmaceuticos para uso humano, animal o in-

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

dustrial; h)-Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresa o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, hospitalarios o cosmeticos. En desarrollo de su objeto principal, la sociedad podra tomar interes social como accionista, socio o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto, comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y repuestos requeridos para el desarrollo de sus actividades; tomar dinero en prestamo, financiar y garantizar las operaciones comerciales que celebre con terceros relativas a su objeto; celebrar y ejecutar todo tipo de actos y contratos necesarios para desarrollar sus operaciones; girar, aceptar, otorgar y protestar todo tipo de titulos valores e instrumentos negociables; comprar, vender y constituir gravámenes sobre bienes muebles e inmuebles; designar representantes o apoderados en el pais y en el exterior y, en general, realizar cualquier acto o negocio que sea necesario o conveniente para el desarrollo de su objeto social y para la mejor proteccion de sus intereses corporativos o la de sus socios. La sociedad podra garantizar el cumplimiento de obligaciones adquiridas por terceros o por sus socios, para lo cual podra inclusive constituir gravámenes reales sobre sus bienes de cualquier naturaleza.-----

C E R T I F I C A

CAPITAL	Nro Acciones	Valor Acción
Autorizado		
\$*****2,000,000,000	*****2,000,000	*****1,000
Suscrito		
\$*****1,224,500,000	*****1,224,500	*****1,000
Pagado		
\$*****1,229,071,000	*****1,229,071	*****1,000

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: La direccion y administracion de la sociedad correspondera a la Asamblea General de Accionistas, a la Junta Directiva, al Presidente, al Vicepresidente y a un Gerente General. Corresponde a la Junta Directiva las siguientes funciones y atribuciones entre otras: Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantia sea superior al equivalente en pesos Colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion. Cuando se trate de operaciones en virtud de las cuales la sociedad garantice obligaciones de terceros o de los socios, se requerira que la operacion sea aprobada con el voto de por lo menos 2/3 partes de los integrantes de la Junta Directiva. La sociedad tendra un Presidente, quien ejercera la representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribuciones entre otras: Ejecutar las decisiones de la Asamblea General de Accionistas y de la Junta Directiva. Ejercer la Representacion Legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 3

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

05*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, disistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la socieda todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion o celebracion del acto. Las demas funciones que le correspondan como Representante Legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Presidente tendra un suplente, designado por la Junta Directiva, quien reemplazara al Presidente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con entidades facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un Vicepresidente designado por la Junta Directiva, quien tambien ejercera la representacion legal de la sociedad, pudiendo ejercerla conjunta o separadamente con el Presidente. El vicepresidente tendra las siguientes facultades entre otras. Ejecutar dentro de su competencia las decisiones de la Asamblea General de Accionistas, de la Junta Directiva y del Presidente. Ejercer la representacion legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, desistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a ciento cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$150.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza muebles, acciones, cuotas o partes de interes inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad, o de constituir gravámenes sobre cualquiera de los anteriores, facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente. Las demas funciones que le corresponda como Representante legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Vicepresidente tendra (1) suplente, designado por la Junra Directiva, quien lo reemplazara conjunta o separadamente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con identicas facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un (1) Gerente General, con su respectivo Suplente, designados por la Junta

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

Directiva. El Suplente reemplazara al Gerente General, en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, quien junto con el gerente general, llevaran la representacion legal de la sociedad, con identicas facultades, pudiendolas ejercer conjunta o separadamente con el Presidente y Vicepresidente, con identicas facultades que el Gerente General y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del titular. El Gerente General tendra las siguientes facultades entre otras: Ejercer la representacion legal de la sociedad, en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos Colombianos a Cincuenta Mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar a cualquier titulo bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza mueble, acciones, cuotas o partes de interes, inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad o de constituir gravámenes sobre cualquiera de las anteriores facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente.

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A.-----

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo, y según Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2000 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A.-----

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 29 de Mayo de 2000 bajo el No. 87,250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE:

JUNTA DIRECTIVA

Principales

1. Minski Gontovnik Ruben	CC.*****7,463,982
2. Minski Gontovnik Meyer	CC.*****7,461,324
3. Minski Gontovnik Jose	CC.*****8,671,834

Suplentes

1. Minski Zilberblum Elliot	CC.*****72,219,541
2. Minski Deitel Daniel	*****
3. Minski Sharon	PA.*990,212,082,805

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 4
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
05*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Presidente.	
Minski Gontovnik Ruben	CC.*****7,463,982
Suplente del Presidente	
Minski Minski Abraham	CC.*****802,575
Vicepresidente	
Minski Gontovnik Meyer	CC.*****7,461,324
Suplente del vicepresidente	
Minski Gontovnik Jose	CC.*****8,671,834

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 11 del 01 de Febrero de 2001 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 12 de Febrero de 2001 bajo el No. 91,273 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Gerente General.	
Uribe Ochoa Guillermo Luis	CC.*****70,073,754

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 406 del 02 de Sep/bre de 2004 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 09 de Sep/bre de 2004 bajo el No. 113,263 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Gerente.	
Tanaka Tatekawa Walter	CC.*****16,251,923

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 124 del 29 de Marzo de 1999 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 04 de Agosto de 1999 bajo el No. 82,226 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Revisor Fiscal Ppal.	
Vargas Pertuz Ana Isabel	CC.*****32,696,645

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2000 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 29 de Mayo de 2000 bajo el No. 87,250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Revisor Fiscal.	
Lozada Villareal Milena	CC.*****32,748,111

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 2,784 del 07 de Dic/bre de 2007, otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 2007 bajo el No. 3,492 del libro respectivo,-----
y las inscripciones 3.492-1, 3.493, 3.494, 3.495, 3.496, 3.497, ----
3.498, 3.499, 3.500, 3.501, 3.502, 3.503, 3.504, 3.505, 3.506, ----
3.507, Consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, -----
obrando como Presidente y Representante Legal de la sociedad C.I. NATURMEGA S.A., que obrando en su condicion de Presidente y -----
Representante Legaql de la sociedad PROCAPS S.A., el presidente ----
debidamente facultado por los Estatutos Sociales y por el Maximo Organó Social, otorga los siguientes poderes: Otorgar poder -----
general, amplio y suficiente a los doctores JOSEFINA DEL CARMEN ----
MIELES BUELVAS CC.No.33.138.497; a MARCELA CARVAJALINO PAGANO -----
CC.No.22.579.748; CRISTINA VIOLI FRANCESCHINI CC.No.22.463.716, con las facultades que se transcriben a continuacion: a.- Para que ----
representen a la sociedad PROCAPS S.A, ante todo tipo de -----
autoridades administrativas y jurisdiccionales, en asuntos de -----
naturaleza civil, laboral, comercial, penal, aduanera, cambiaria, tributaria, policiva, administrativa y fiscal. b.- Contestar y ----
presentar demandas, requerimientos, recursos, pedir y aportar -----
pruebas, recibir, notificarse, ejercer la accion de tutela, -----
tramitar incidente de desacato, comparecer en los procesos que ----
cursen contra la sociedad, allanarse en nombre de la sociedad en los asuntos que sean necesarios, transigir, desistir, sustituir, renunciar y reasumir el poder. c.- La facultad expresa de -----
conciliar, por tanto pueden llegar a acuerdos conciliatorios, -----
transaccionales, judiciales o extrajudiciales o extrajudiciales, cualquiera que sea su cuantia, para lo cual las apoderadas deben aportar la autorizacion simple y escrita del Representante legal de la sociedad. d.- Podran presentar solicitudes de devolucion y/o compensacion de impuestos, ventas y rentas, recibir los pagos por las devoluciones y adelantar todo tramite o proceso administrativo ante la DIAN, de tal forma que en ningun momento quede sin -----
representacion legal de la sociedad. PODERES ESPECIALES: a.- Se ----
confiere poder especial amplio y suficiente a las personas que se determinan seguidamente, que conforman el grupo A y B, para, para que conjuntamente suscriban contratos de suministros de mercancías y servicios con entidades oficiales, hasta la suma de OCHOCIENTOS

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 5

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

05*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA (US800.000.00), -----
liquidados a la tasa representativa del mercado vigente en el dia
que se realice la respectiva transaccion. Grupo A. WALTER NANAKA
TATEKAWA CC.No.16.251.923, CLAUDIA TANGARIFE CASTILLO -----
CC.No.41.660.293, CARMEN ALICIA FLOREZ CC.No.22.434.044, IVAN -----
VILLAREAL CAMACHO CC.No.91.201.749, CARMEN ALICIA HERRERA -----
DIAZGRANADOS CC.No.22.377.540, DAVID ANTONIO CHARRIS GIRALDO -----
CC.No.19.341.274, RICARDO DORADO HURTADO CC.No.79.715.772, JAIME
FORERO LLINAS CC.No.19.300.593. b.- Se confiere poder especial -----
amplio y suficiente al señor WILLIAM ALBERTO BARROS CERRA -----
CC.No.8.715.941, y al señor ANTONIO VARELA DIAZ CC.No.72.004.699,
para que en nombre y representacion de PROCAPS S.A., suscriban -----
declaraciones cambiarias, aduaneras y tributarias a que este -----
obligada la sociedad, en el giro normal de sus negocios y -----
operaciones sociales, por tanto quedan facultados para firmarlas,
como tambien los demas documentos relacionados con ellas, -----
notificarse, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias.
c.- Otorgar poder especial amplio y suficiente al señor MARLON -----
TATIS PAREDES CC.No.72.176.874 y al señor WILLIAM ALBERTO BARROS
CERRA CC.No.8.715.941, para que en nombre y representacion de -----
PROCANPS S.A., suscriban las declaraciones, reportes y cualquier
documento relacionado con los tramites o registros de Comercio -----
Exterior y o cualquier entidad del Estado que haga sus veces: d)
Otorgar poder especial amplio y suficiente a la doctora CARMEN -----
ALICIA HERRERA DIAZGRANADOS, CC.No.22.377.540 y al doctor WALTER
TANAKA TATEKAWA, CC.No.16.251.923, para que en nombre y -----
representacion de PROCAPS S.A.; endosen los titulos valores de la
sociedad hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS -----
(1.000.000.000.00) M.L. CUARTO: EI representante legal de la -----
sociedad PROCAPS S.A.; doctor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, manifiesta
que la presente reforma fue aprobada por la Asamblea General -----
Extraordinaria de Accionista de PROCAPS S.A., con observancia de
las disposiciones legales y estatutarias.-----

C E R T I F I C A

Que en esta Cámara de Comercio no aparecen inscripciones posteriores
de documentos referentes a reforma, disolución, liquidación o
nombramientos de representantes legales de la expresada sociedad.

C E R T I F I C A

Que su última Renovación fue el: 20 de Marzo de 2007.

La información sobre embargos de establecimiento se suministra en

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

Certificados de Matrícula, la de contratos sujetos a registro, en
Certificados Especiales.

m. Rayson

ANEXO 1



US 20050033046A1

(19) **United States**(12) **Patent Application Publication** (10) **Pub. No.: US 2005/0033046 A1****Chew et al.**(43) **Pub. Date: Feb. 10, 2005**(54) **REGIOSELECTIVE SYNTHESIS OF CCI-779****Related U.S. Application Data**(76) Inventors: **Warren Chew**, Outremont (CA);
Chia-Cheng Shaw, St. Laurent (CA)(60) Provisional application No. 60/493,249, filed on Aug.
7, 2003.

Correspondence Address:

HOWSON AND HOWSON**CATHY A. KODROFF****ONE SPRING HOUSE CORPORATE CENTER****BOX 457****SPRING HOUSE, PA 19477 (US)****Publication Classification**(51) **Int. Cl.⁷** **C07D 497/14**(52) **U.S. Cl.** **540/456**(57) **ABSTRACT**(21) Appl. No.: **10/903,062**(22) Filed: **Jul. 30, 2004**

A method for regioselective synthesis of CCI-779 based on boronate chemistry is provided. Also provided are novel intermediates useful in this method.

REGIOSELECTIVE SYNTHESIS OF CCI-779

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

[0001] This application claims the benefit under 35 USC 119(c) of U.S. Patent Application No. 60/493,249, filed Aug. 7, 2003.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] This invention provides a regioselective synthesis of CCI-779, which is useful as an antineoplastic agent.

[0003] Rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid (CCI-779) is an ester of rapamycin which has demonstrated significant inhibitory effects on tumor growth in both in vitro and in vivo models.

[0004] CCI-779 may delay the time to progression of tumors or time to tumor recurrence which is more typical of cytostatic rather than cytotoxic agents. CCI-779 is considered to have a mechanism of action that is similar to that of sirolimus. CCI-779 binds to and forms a complex with the cytoplasmic protein FKBP, which inhibits an enzyme, mTOR (mammalian target of rapamycin, also known as FKBP12-rapamycin associated protein [FRAP]). Inhibition of mTOR's kinase activity inhibits a variety of signal transduction pathways, including cytokine-stimulated cell proliferation, translation of mRNAs for several key proteins that regulate the G1 phase of the cell cycle, and IL-2-induced transcription, leading to inhibition of progression of the cell cycle from G1 to S. The mechanism of action of CCI-779 that results in the G1-S phase block is novel for an anticancer drug.

[0005] In vitro, CCI-779 has been shown to inhibit the growth of a number of histologically diverse tumor cells. Central nervous system (CNS) cancer, leukemia (T-cell), breast cancer, prostate cancer, and melanoma lines were among the most sensitive to CCI-779. The compound arrested cells in the G1 phase of the cell cycle.

[0006] In vivo studies in nude mice have demonstrated that CCI-779 has activity against human tumor xenografts of diverse histological types. Gliomas were particularly sensitive to CCI-779 and the compound was active in an orthotopic glioma model in nude mice. Growth factor (platelet-derived)-induced stimulation of a human glioblastoma cell line in vitro was markedly suppressed by CCI-779. The growth of several human pancreatic tumors in nude mice as well as one of two breast cancer lines studied in vivo also was inhibited by CCI-779.

[0007] The preparation and use of hydroxyesters of rapamycin, including CCI-779, are disclosed in U.S. Pat. Nos. 5,362,718. A regiospecific synthesis of CCI-779 is described in U.S. Pat. No. 6,277,983.

[0008] CCI-779 can be synthesized by the non-regioselective acylation of rapamycin, as described in U.S. Pat. No. 5,362,718. The synthesis, however, is complicated by mixtures of the desired 42-ester, with 31-esterified rapamycin, as well as 31, 42-diesterified rapamycin and unreacted rapamycin.

[0009] CCI-779 can also be prepared by the acylation of the 31-silyl ether of rapamycin with a ketal of bis-(hydroxymethyl)propionic acid, followed by removal of the 31-silyl ether and ketal protecting group from the bis-(hydroxymethyl) propionic acid, as described in U.S. Pat. No. 6,277,983. However, the crude 42-monoester produced from this regioselective synthesis requires further purification by column chromatography to remove residual amounts of diester by-products and unreacted rapamycin starting material.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0010] This invention provides a regioselective synthesis of rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid (CCI-779) based on boronic acid chemistry. This invention overcomes the complexity and often-laborious purification of the rapamycin 42-monoester obtained using prior methods.

[0011] Other aspects and advantages of the present invention will be readily apparent from the followed detailed description of the invention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0012] The present invention provides a regioselective synthesis of a 42-ester of rapamycin by acylating a rapamycin 31-silyl ether with a compound of formula



[0013] or a mixed anhydride thereof, wherein:

[0014] R^7 is hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_t\text{OR}^{10}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{F}$, or $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$;

[0015] R^{10} is hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, triphenylmethyl, benzyl, alkoxymethyl of 2-7 carbon atoms, chloroethyl, or tetrahydropyranyl;

[0016] R^8 and R^9 are taken together to form X;

[0017] X is 2-phenyl-1,3,2-dioxaborinan-5-yl or 2-phenyl-1,3,2-dioxaborinan-4-yl,

[0018] wherein the phenyl may be optionally substituted;

[0019] R^{12} and R^{13} are each, independently, hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, trifluoromethyl, or $-\text{F}$; and

[0020] $f=0-6$; to give a 42-ester boronate 31-silyl ether of rapamycin.

[0021] Thereafter, the rapamycin 31-silyl ether, 42-boronate is hydrolyzed under mildly acidic conditions to form a rapamycin 42-ester boronate. The rapamycin 42-ester boronate is treated with a suitable diol. The process permits preparation of a regiospecific rapamycin 42-ester.

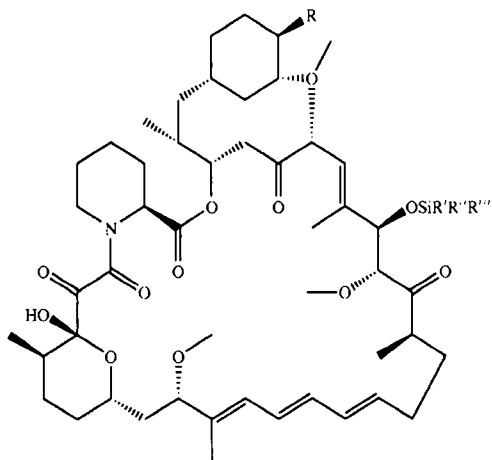
[0022] The preparation, isolation and purification of a rapamycin 42-ester from a rapamycin silyl ether according to the method of the invention entails a trans-boronation reaction in which the phenylboronate piece from the com-

compound is transferred to a diol. A precipitation of the rapamycin 42-ester from ether:heptanes follows this trans-boronation. The synthetic route of this invention offers several distinct advantages over the synthetic methodology previously published for the preparation of rapamycin esters or ethers; mainly in the purification, reduction in cost of goods, increased safety, increased throughput and plant time reduction. This method of the invention provides a new approach to the manufacture of rapamycin 42-esters (e.g., CCI-779). A laborious chromatographic step previously used in all large scale batches of the illustrated CCI-779 has been eliminated. The large amount of solvent required in the chromatography described in U.S. Pat. No. 6,277,983 has been eliminated thereby reducing cost of goods. The plant reactor time and resources are reduced by 50%. The size of the reactor needed for large-scale synthesis of CCI-779 is reduced thereby increasing the overall throughput. The novel trans-boronation procedure described in this invention reduces overall processing time. The final diethyl ether purification in previous synthesis methods has also been eliminated with a built-in purification procedure in this invention.

[0023] According to the invention, a 31-silyl ether rapamycin is acylated using a compound of formula $\text{HOOC.CR}^7\text{R}^8\text{R}^9$ or anhydride thereof, as defined above to provide a 31-silylethyl, 42-ester boronate. In one embodiment, a rapamycin 31-silyl ether is acylated using a 5-methyl-2-boronate[1,3-dioxane]-5-carboxylic acid (exemplified by compound [A] in Scheme 1 below) or a 2,4,6-trichlorobenzoyl mixed anhydride of 5-methyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborinane-5-carboxylic acid.

[0024] One particularly desirable method for the preparation of rapamycin 31-silyl ethers is provided in U.S. Pat. No. 6,277,983. The invention is not limited to this method of obtaining rapamycin 31-silyl ethers. However, it is currently preferred that the 31-silyl ether of rapamycin is rapamycin 31-O-trimethylsilyl ether.

[0025] In one embodiment, a rapamycin 31-silyl ether is characterized by having the formula:



[0026] where R is selected from:

[0027] $-\text{O}-\text{C}=\text{O.CR}^7\text{R}^8\text{R}^9$ wherein:

[0028] R^7 is hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_f\text{OR}^{10}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{F}$, or $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$;

[0029] R^{10} is hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, triphenylmethyl, benzyl, alkoxymethyl of 2-7 carbon atoms, chloroethyl, or tetrahydropyranyl;

[0030] R^8 and R^9 are taken together to form X;

[0031] X is 2-phenyl-1,3,2-dioxaborinan-5-yl or 2-phenyl-1,3,2-dioxaborinan-4-yl,

[0032] wherein the phenyl may be optionally substituted;

[0033] R^{12} and R^{13} are each, independently, hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, trifluoromethyl, or $-\text{F}$; and

[0034] $f=0-6$;

[0035] and wherein R' , R'' , and R''' are the same or different and are selected from alkyl of 1-6 carbon atoms, phenyl and benzyl.

[0036] The present invention provides compound [A] as a novel compound useful for production of CCI-779 and analogues thereof. The preparation of compound [A] involves mixing a phenylboronic acid with 2,2-bis(hydroxymethyl)-propionic acid at room temperature to give a phenylborinane. Typical yields are >90%. The reaction can be conducted in methylene chloride but the preferred solvent is tetrahydrofuran (THF).

[0037] Desirably, the phenylborinane is a 2-phenyl-1,3,2-dioxaborinane-5-carboxylic acid wherein the phenyl is optionally substituted. In another embodiment, the phenylborinane is a 2-phenyl-1,3,2-dioxaborinan-4-yl, wherein the phenyl is optionally substituted. One particularly desirable substitution on the phenyl group is an alkyl, most desirably a C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , or C_6 alkyl. Other aryl- (including phenyl-) boronic acids can be used in this reaction. These include mono, di and tri-substituted arylboronic acids in which the substituents are the same or different. Substituents on the aryl group include halogen, alkyl, alkoxy, aryloxy (e.g., phenoxy), aralkyl, nitro, cyano, fused phenyl such as naphthalylboronic acid. The term alkyl when used as a group or part of a group such as alkoxy or aralkyl includes-alkyl moieties of 1 to 12 carbon atoms, e.g., 1-6 carbon atoms. The term aryl as a group or part of a group, e.g., aralkyl or aryloxy means an aromatic group including those of 6-10 carbon atoms, such as phenyl or naphthyl. The preferred arylboronic acid is phenylboronic acid.

[0038] Briefly, it is preferred that rapamycin is bis-silylated at the 31 and 42 positions with trimethylsilyl chloride followed by regioselective de-silylation at the 42-position with dilute sulfuric acid. The isolated product is acylated at the 42-position with the anhydride derived from the 2-phenylboronate acid. Dimethylaminopyridine was added as the catalyst to drive the reaction to completion. The reaction required ~3 equivalents of mixed anhydride to consume all of the 31-trimethylsilyl rapamycin. After workup of the

reaction, the resulting solution was stored at 0 to 10° C. until needed in the next step. On standing in acetone solution, the product will undergo disassociation to compound [B]. This does not present an issue, as the next step is hydrolysis of the silyl functional group. Almost complete conversion (<3%) to [B] was achieved after 83 days in acetone at 0 to 10° C.

[0039] The formation of the mixed anhydride can be followed by REACTIR (ASI Applied Systems). The REACTIR (ASI Applied Systems) system is a specially designed instrument for real-time, in-situ analysis of a variety of chemical reactions. Given that the mixed anhydride is formed from a carboxylic acid and an acid chloride, the reaction is well suited for monitoring by infrared spectroscopy (IR). IR is a powerful method for detecting the presence of carbonyl functional groups, and in the case of REACTIR, for monitoring the appearance or disappearance of carbonyl functional groups. In a typical REACTIR (ASI Applied Systems) process, compound [A] was mixed with diisopropylethylamine in methylene chloride and cooled to 0-5° C. in an ice bath. An IR spectrum was taken that serves as a background scan. 2,4,6-Trichlorobenzoyl chloride was then added. A second IR spectral scan was taken which serves as the T=0 min (i.e., the start of the reaction). The experiment was setup to acquire an IR spectrum every 5 mins for 5 hr maintaining the bath temperature at 0 to 5° C. The key characteristic bands were 1818 cm⁻¹, 1741 cm⁻¹ and 1031 cm⁻¹. When the acid chloride was added to the mixture of compound [A] and diisopropylethylamine (T=0 min), the spectrum showed essentially no peak signal. However, the carbonyl and anhydride (C—O—C) frequency regions had increased with time indicative of formation of the mixed anhydride.

[0040] The mixed anhydride reaction can be conducted in ethyl acetate, t-butyl methyl ether, diethyl ether, and tetrahydrofuran (THF) but the reactions are more sluggish. The preferred solvent is methylene chloride for its ease of reaction completion. DMAP is the preferred base catalyst for this reaction. Other bases that can be used is 4-pyrrolidinopyridine, N-methyl imidazole and pyridine.

[0041] The mixed anhydride is an unstable species and is prepared in situ at low temperatures. It is stable for up to 48 hr at -5 to 0° C. It can be prepared from -50 to 20° C. but the preferred temperature range is -6 to 5° C. The mixed anhydride is aged for up to 8 hr before the coupling reaction. The preferred holding time is 4 to 5 hr prior to addition of the 31-trimethylsilyl (TMS) rapamycin coupling partner.

[0042] The coupling reaction may be conducted from -20° C. to 20° C. but the preferred temperature range is -11° C. to -5° C. At higher temperatures, the reaction becomes more sluggish and additional charges of mixed anhydride were needed for completion. At lower temperatures, the mixed anhydride is more stable albeit the reaction time is longer. The reaction is generally completed within 12 to 17 hr.

[0043] Compound [B] was prepared, isolated and purified in a 3-step 1-reaction container sequence. The key element in this reaction was the choice of acetone as the solvent. Other solvents that can be used in this preparation include diethyl ether, acetonitrile, ethyl acetate, THF, t-butyl methyl ether and methylene chloride. Currently, acetone is the preferred solvent.

[0044] Thus, 31-trimethylsilyl CCI-779 boronate, [D], is dissolved in acetone as a concentrate. However, in certain

embodiments, hydrolysis can be performed using a single phase aqueous acid/organic solvent system.

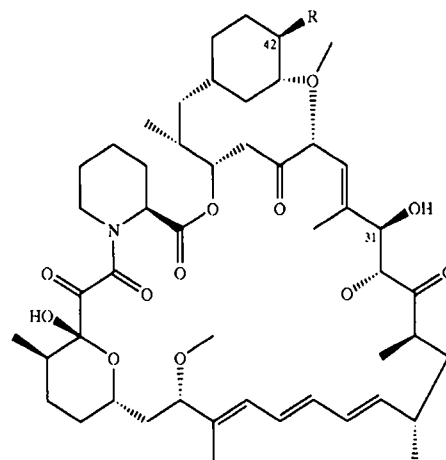
[0045] Hydrolysis of the 31-trimethylsilyl group (to provide [B]) is performed under mildly acidic conditions. Thus, the selected organic solvent (e.g., acetone) is mixed with a dilute inorganic acid such as, e.g., sulphuric, hydrochloric or phosphoric acid. Examples of suitable dilute inorganic acid concentrations range from about 0.1 N to about 3N, about 0.2 N to about 2N, or about 0.5 N. Typically, this step is carried out at a temperature of about 25° C. or below, from about -5° C. to about 10° C., or about 0° C. to about 5° C. Desirably, this step is carried out at a pH of 5 to 6. Optionally, a suitable buffer, e.g., sodium acetate, or in the presence of sodium bicarbonate and/or acetic acid are added to the mixture to adjust or maintain the pH in the desired range.

[0046] In the examples below, the hydrolysis reaction uses 0.5 N sulfuric acid at 0 to 5° C. The reaction is typically complete in 5 to 6 hours and compound [B] was easily obtained by a simple filtration. However, the use of fluoride based reagents to remove the 31-trimethylsilyl group is not preferred as decomposition products are formed.

[0047] The rapamycin 42-boronate ester is a novel intermediate useful in the method of the invention for preparation of a rapamycin 42-ester. In one embodiment, the intermediate is rapamycin 42-ester with 5-methyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborinate-5-carboxylic acid.

[0048] In one embodiment, the invention provides a rapamycin 42-ester boronate compound of formula I:

(I)



[0049] wherein R is selected from:

—O—C(=O)—R⁷R⁸R⁹, wherein

[0050] R⁷ is hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, —(CR¹²R¹³)_nOR¹⁰, —CF₃, —I, or —CO₂R¹⁰;

[0051] R¹⁰ is hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, triphenylmethyl, benzyl, alkoxymethyl of 2-7 carbon atoms, chloroethyl, or tetrahydropyranyl;

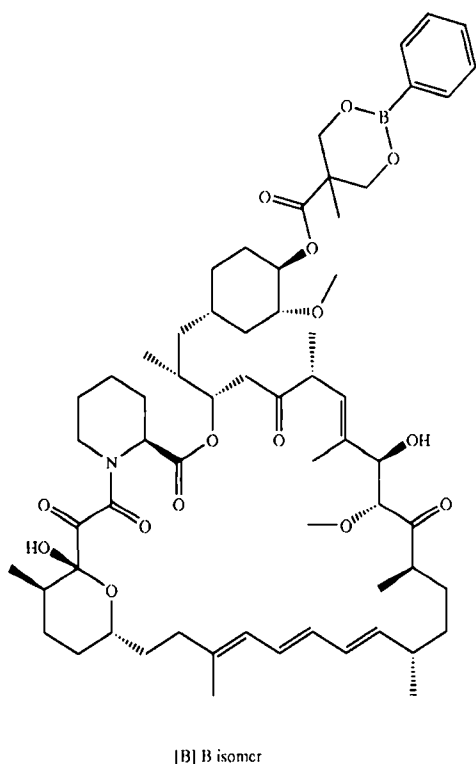
[0052] R^8 and R^9 are taken together to form X;

[0053] X is 2-phenyl-1,3,2-dioxaborinan-5-yl or 2-phenyl-1,3,2-dioxaborinan-4-yl, wherein the phenyl may be optionally substituted;

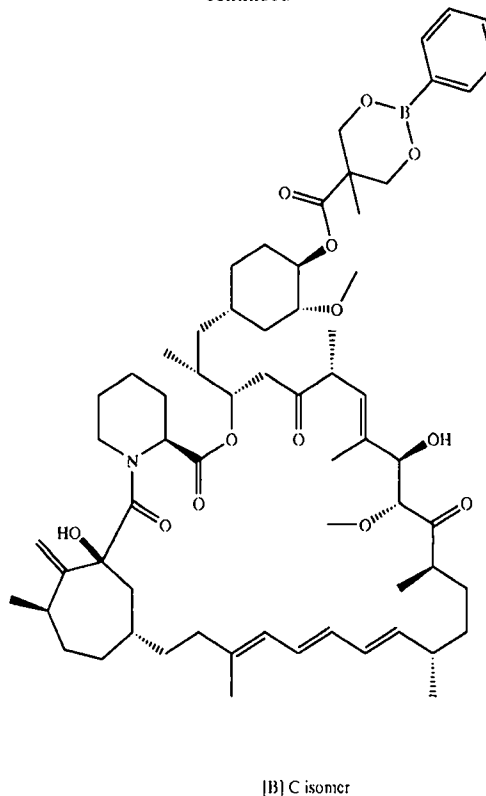
[0054] R^{12} and R^{13} are each, independently, hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, trifluoromethyl, or $-I^+$; and

[0055] $f=0-6$.

[0056] At this stage in the method of the invention, the rapamycin 42-ester boronate prepared according to the method of the invention usually is present as B and C isomers of the compound. [These two isomers of exemplary compound [B] are illustrated below.] At this stage, the B:C isomer ratio is normally <10:1. The inventors have found that the B isomer is more crystalline than the C isomer and is less soluble in acetone than the C isomer. In order to take advantage of these properties, the inventors have shown that in sodium acetate buffer at a pH 5 to 6, the B:C isomer ratio can be increased to above 20:1. By increasing this ratio, recovery of compound [B] can be increased. Thus, it is desirable to raise the B:C isomer ratio to at least 1:1, more desirably, above 5:1, above 10:1, above 15:1, above 20:1, and most preferably to about 25:1. Sodium bicarbonate was added to neutralize sulfuric acid and adjust the pH to 7 to 8. Acetic acid was then added to form sodium acetate and to drop to pH 5 to 6. After holding the reaction mixture for 16 h, the isomer ratio becomes ~25:1. Other buffers can be used such as potassium acetate and zinc acetate but the preferred one is sodium acetate.



-continued



[0057] The mixture was filtered, washed and dried to provide crude compound [B]. The mother liquors contain predominantly the C isomer, the bis-ester byproducts and other unknown impurities related to the crystal crude rapamycin starting material.

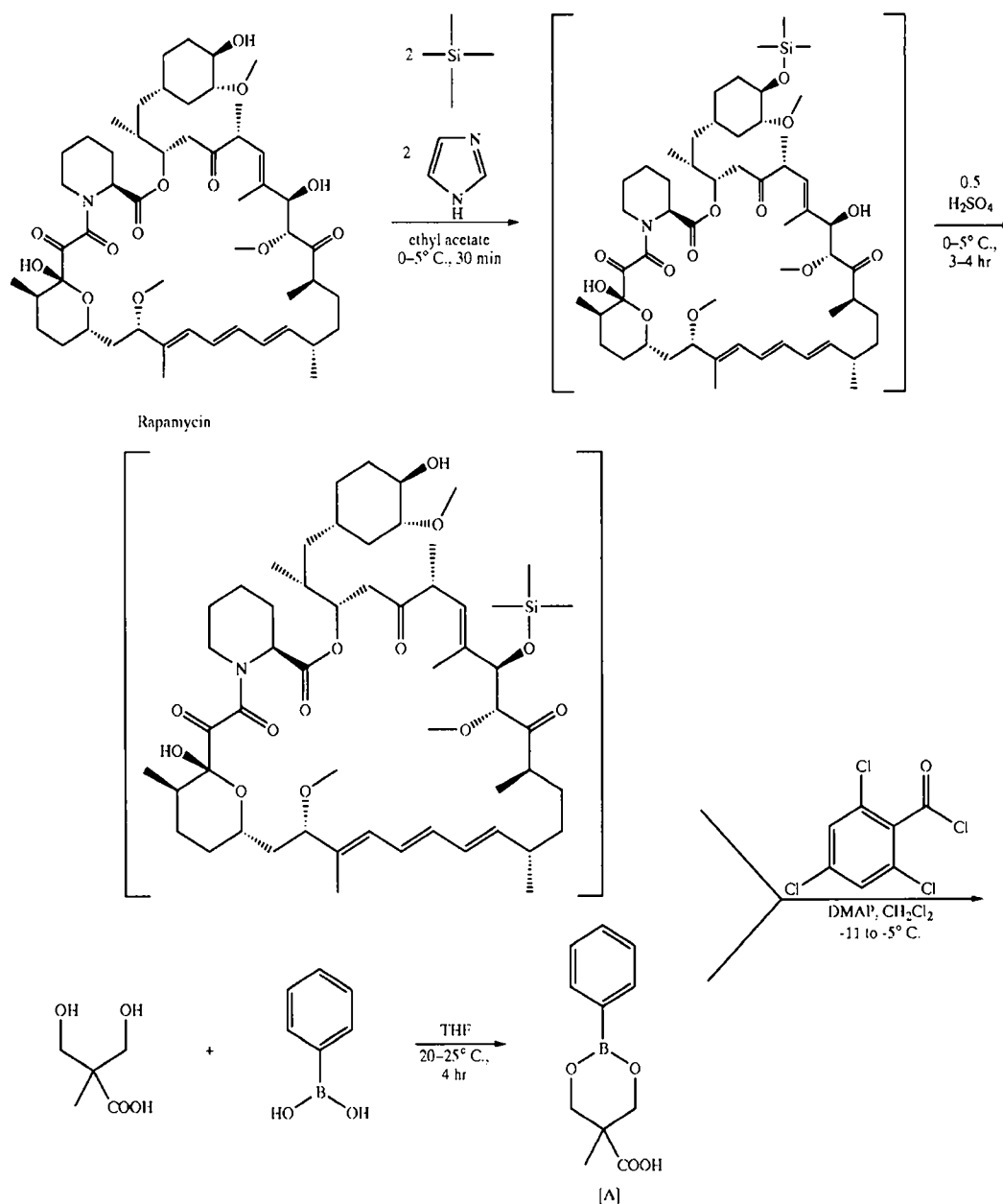
[0058] To facilitate obtaining clean product, it is essential at this point to monitor the rapamycin level in the crude compound [B]. The rapamycin content is typically ~5% (area %) by high performance liquid chromatograph (HPLC). Recrystallizations lower the rapamycin content to <0.7%. Purification in suitable solvents such as acetone could reduce rapamycin levels. Compound [B], as illustrated in the scheme, is a solid white powder that is stable at room temperature.

[0059] The reaction can be conducted in a solvent such as an ether solvent, or preferably, THF, diluting the reaction mixture with t-butyl methyl ether or toluene and applying an aqueous extraction method to remove excess diol and diol-boronate by-products. Both diol and diol-boronate are water-soluble. The preferred method eliminated aqueous extraction. The preferred method involves a simple filtration step. The process involves dissolving compound [B] in THF, t-butyl methyl ether or acetonitrile, adding the diol and mixing at room temperature for 3 h. The solvent was distilled to provide the reaction mixture as a foam/oil. Ether was added and the product was co-precipitated with heptanes. The process can be repeated to produce CCI-779 in 80% to 90% yield from compound [B].

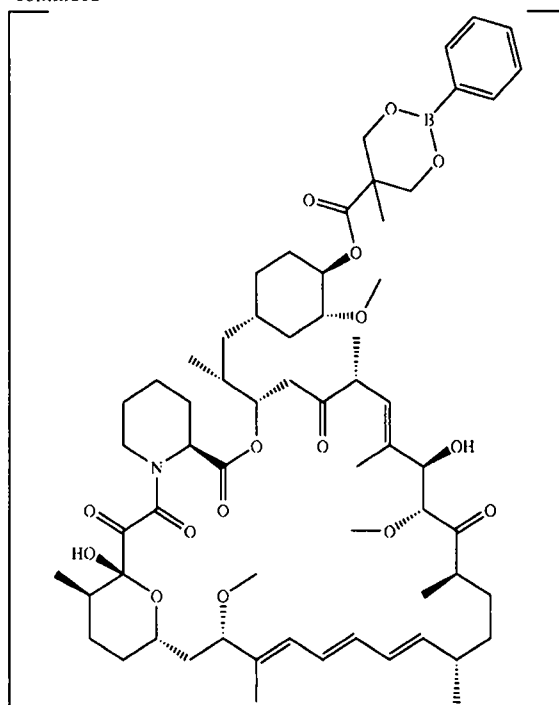
[0060] The initial treatment with diol removes the majority of the phenylboronic acid in the reaction mixture. Residual amounts of phenylboronic acid still remaining are readily scavenged by an additional treatment with diol. The final compound [C] resulting from this practice show that phenylboronic acid content is acceptable. Excess diol in the transboronation treatment can be used but the preferred amount is 1 to 5 mole equivalents. The yield obtained from this trans-boronation was 86%. The overall yield from rapamycin was 47% to 50%.

[0061] A variety of 1,2-, 1,3-, 1,4- and 1,5-diols can be used to effect this transboronation. Alkyl substituted diols are preferable such as 2-methyl-2,4-pentanediol. Diethanolamine or solid-supported polystyrene diethanolamine (PS-DEAM) were useful. Transboronation can also be achieved using carboxylic acid reagents such as oxalic, malonic, tartaric, phthalic and salicylic acid. 2,2-Bis(hydroxymethyl)propionic acid was effective but could not be removed from the final product.

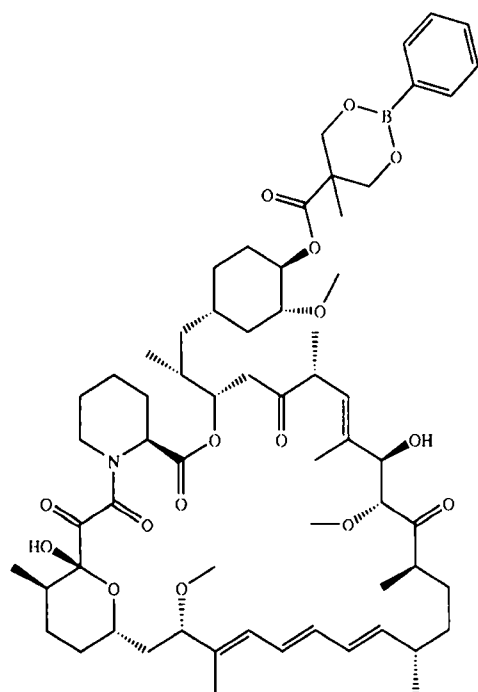
[0062] The process is exemplified in the following scheme. This scheme is illustrative only, and does not limit the invention.



-continued



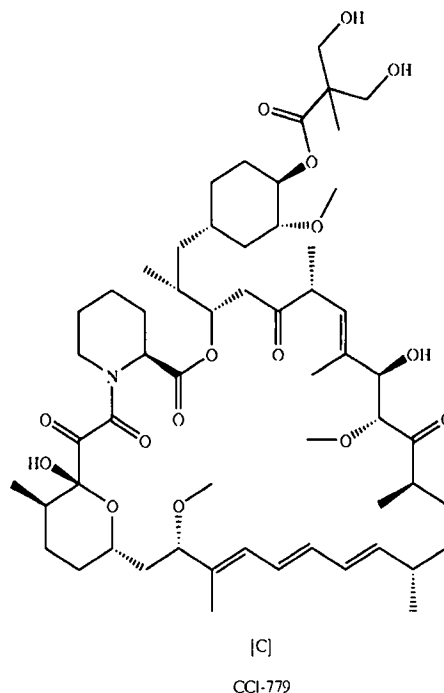
[D]
1. 0.5 N H₂SO₄
Acetone, 0° C.
2. NaHCO₃ (aq)
3. AcOH, Ph 5-5.5



[B]

1. 2,3-butanediol
THF, rt, 3h
2. Ether-heptanes

-continued



[0063] Preparation of 5-Methyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborinane-5-carboxylic acid, [A]

[0064] To a suspension of 2,2-bis(hydroxymethyl)propionic acid (131 g, 0.98 mole) in tetrahydrofuran (500 ml) was added a solution of phenylboronic acid (122 g, 1.0 mole) in tetrahydrofuran (500 ml). The mixture was stirred for 3 h and toluene (1.0 L) was added. Water was removed by azeotropic distillation with toluene. Heptanes (500 ml) was added to the precipitated product, heated to reflux and cooled. The mixture was filtered and washed with heptanes (2x300 ml). The solids were dried under vacuum at 70-75° C. until constant weight to give 94% yield. ¹H NMR: 6 (DMSO-d₆) 7.65 (d, 2H, Ar), 7.40 (m, 3H, Ar), 4.35 (d, 2H, CH₂), 3.92 (d, 2H, CH₂), 1.17 (s, 3H, CH₃).

[0065] Preparation of Rapamycin 42-ester with 5-methyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborinane-5-carboxylic acid, [B]

[0066] As described in U.S. Pat. No. 6,277,983 (2001) a 3 L flask was charged with rapamycin (100 g, 0.104 mole) and dissolved in ethyl acetate (1.50 L). The solution was cooled to 0-5° C. Imidazole (30 g, 0.44 moles, 4.23 eq.) was added and dissolved. Under nitrogen protection, trimethylsilyl chloride (44 g, 0.405 mole, 4.0 eq.) was added over 30-40 min while maintaining the temperature at 0-5° C. during the addition. The mixture was held for a minimum of 0.5 h. The reaction was monitored by TLC (30:70 acetone:heptane eluent). The reaction was complete when all of the rapamycin was consumed.

[0067] Two to three drops of the reaction mixture were removed and retained as a 31,42-bis(trimethylsilyl) rapamycin reference standard. 0.5 N Sulfuric acid (300 ml.) was added to the 3 L flask over 0.5 h maintaining the temperature 0-5° C. The mixture was stirred vigorously and held for 5 h. The reaction was monitored by thin layer chromatography (TLC) (30:70 acetone:heptane eluent). The reaction was

complete when essentially no 31,42-bis-(trimethylsilyl) rapamycin was present. The layers were separated and the lower aqueous layer was back extracted with ethyl acetate (500 mL). The combined organic layers were washed with saturated brine (500 mL) and saturated sodium bicarbonate (2x200 mL) until pH 8 was obtained. The organic layer was washed with water (2x500 mL) and brine (500 mL) until pH 6 to 7 was obtained. The solution was dried over magnesium sulfate (100 g) for 30 min, filtered into a 2 L flask and concentrated to a volume of 135 mL. Ethyl acetate (500 mL) was added and concentrated to a volume of 135 mL. The water chase was repeated once more with ethyl acetate (500 mL). Methylene chloride (300 mL) was added and the solution held until needed in the next step.

[0068] A 3 L flask equipped with mechanical stirrer was charged with compound [A] (75 g, 0.341 mole) in methylene chloride (400 mL). Diisopropylethylamine (66.1 g, 0.51 mole) was added dropwise over 20 mins and rinsed with methylene chloride (25 mL). 2,4,6-Trichlorobenzoyl chloride (80 g, 0.328 mole) was added and rinsed with methylene chloride (25 mL). The mixture was held at 0-5° C. for 4 h, and cooled to -10±5° C.

[0069] The solution of 31-trimethylsilyl rapamycin was added to the 3 L flask containing the mixed anhydride, and rinsed with methylene chloride (25 mL). A solution of dimethylamino pyridine (48.5 g, 0.397 mole) in methylene chloride (150 mL) was prepared, added over 1.5 h, maintaining the temperature <-8° C., and rinsed with methylene chloride (25 mL). The mixture was held for 12 h at -11 to -5° C. The reaction mixture was quenched with 1 N sulfuric acid (600 mL) keeping the temperature <10° C. The mixture was stirred and held for 30 mins. The pH of the upper aqueous layer was ≤2. The layers were separated, and the lower organic layers washed with brine (450 mL), saturated sodium bicarbonate (500 mL) until pH>8. The organic layer

was washed with water (450 ml) until pH 6-7 was obtained. The solution was concentrated, acetone (250 ml) added and concentrated. This was repeated with another portion of acetone (250 ml) and concentrated.

[0070] The solution was diluted with acetone. 0.5 N Sulfuric acid (500 ml) was added dropwise over 30 mins keeping the pot temperature 0-5° C. The mixture was held for a minimum of 5 h, during which time, the product precipitated out of solution. Aqueous sodium bicarbonate (30 g in 375 ml water) was added dropwise over 30 minutes keeping the pot temperature 0 to 5° C.; the mixture was held for a minimum of 30 minutes. Acetic acid (25 ml) was added until pH was 5-6 keeping the pot temperature <10° C. The mixture was warmed to room temperature and held for 16 h. The solid product was filtered and washed with water (2x100 ml) followed by 1:1 acetone:water (2x100 ml). The cake was purified in acetone (375 ml) to give 65 g (58% overall from rapamycin) of product [B]. LC/MS: using an electrospray interface in the positive ion mode afforded the molecular ion [M+Na]=1138.5 atomic mass units (amu).

[0071] Preparation of Rapamycin 42-ester with 2,2-bis(hydroxymethyl)-propionic acid, [C]

[0072] Compound [B] (200 g, 0.179 mole), was dissolved in tetrahydrofuran (600 ml), 2-methyl-2,4-pentanediol (42.3 g, 0.358 mole, 2.0 eq.) was added and the mixture stirred for a minimum of 3 h. The reaction mixture was concentrated to a foam. Diethyl ether (1.0 L) was added and the mixture stirred for 2 h. Heptanes (1.0 L) was added dropwise over 1 h and the mixture stirred for 2 h. The mixture was filtered and the solid product washed with heptanes (500 ml). The solids were re-dissolved in acetone (400 ml), re-treated with 2-methyl-2,4-pentanediol (21.1 g, 0.179 mole, 1 eq.) in acetone (200 ml), clarified through a 0.2 micron cartridge filter, and rinsed with acetone (200 ml). The solution was concentrated to a foam, diethyl ether (1.0 L), pre-filtered through a 0.2 micron cartridge filter, was added and the mixture stirred for 2 h. The mixture was co-precipitated by adding pre-filtered heptanes (1.0 L). The precipitated solids were filtered and washed with ether:heptane (2x500 ml). The solids were dried (55 to 60° C., 10 mm Hg, minimum 24 h) to give 159 g (86%) of product [C]. LC/MS: using APCL in the positive ion mode afforded the molecular ion [M+NH₄]=1047.0 amu. The ¹H NMR of the product (CCl₄-779) was identical to the product described in example 11 of U.S. Pat. No. 5,362,718 (1994).

[0073] All patents, patent applications, articles, and other documents referenced herein are incorporated by reference. It will be clear to one of skill in the art that modifications can be made to the specific embodiments described herein without departing from the scope of the invention.

1. A process for preparing a 42-ester of rapamycin, which comprises:

(a) acylating a rapamycin 31-silyl ether with a compound of formula



or a mixed anhydride thereof,

wherein:

R⁷ is hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, —(CR¹²R¹³)_nOR¹⁰, —CF₃, —F, or —CO₂R¹⁰;

R¹⁰ is hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, triphenylmethyl, benzyl, alkoxymethyl of 2-7 carbon atoms, chloroethyl, or tetrahydropyranyl;

R⁸ and R⁹ are taken together to form X;

X is a 2-phenyl-1,3,2-dioxaborinan-5-yl or a 2-phenyl-1,3,2-dioxaborinan-4-yl,

wherein the phenyl may be optionally substituted;

R¹² and R¹³ are each, independently, hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, trifluoromethyl, or —F; and

f=0-6;

to give a 42-ester boronate 31-silyl ether of rapamycin;

(b) selectively hydrolyzing the 42-ester boronate 31-silyl ether in mild acidic conditions to provide a rapamycin 42-ester boronate; and

(c) treating the rapamycin 42 ester boronate with a suitable diol to provide a 42-ester of rapamycin.

2. The process according to claim 1, wherein the 42-ester of rapamycin prepared is CCl-779, and wherein said acylating step (a) comprises acylating rapamycin 31-silyl ether with 5-methyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborinane-5-carboxylic acid or a mixed anhydride of 5-methyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborinane-5-carboxylic acid to give rapamycin 31-O-silyl ether, 42-ester boronate.

3. The process according to claim 1, wherein the 31-silyl ether has the formula



wherein R^r, R^s and R^t are the same or different selected from alkyl of 1-6 carbon atoms, phenyl and benzyl.

4. The process according to claim 1, wherein the 31-silyl ether is a trimethylsilyl ether.

5. The process according to claim 1, wherein the acylation step (a) is performed with 5-methyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborinane-5-carboxylic acid.

6. The process according to claim 1, in which the acylation step (a) is carried out using the 2,4,6-trichlorobenzoyl mixed anhydride of 5-methyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborinane-5-carboxylic acid.

7. The process according to claim 1, wherein the acylation in step (a) is carried out at less than about 20° C.

8. The process according to claim 7 which is carried out at a temperature of from about -50° C. to about 20° C.

9. The process according to claim 1 in which step (a) is carried out in a solvent comprising methylene chloride.

10. The process according to claim 1 wherein the acid in step (b) is a dilute inorganic acid.

11. The process according to claim 10 wherein the acid is sulphuric, hydrochloric or phosphoric acid.

12. The process according to claim 11, wherein the acid used in step (b) is sulfuric acid.

13. The process according to claim 10, wherein the acid used in step (b) is from about 0.1N to about 3N.

14. The process according to claim 13 wherein the acid used in step (b) is from about 0.2N to about 2N.

15. The process according to claim 13 wherein the acid used in step (b) is about 0.5N.

16. The process according to claim 1 wherein step (b) is carried out in a single phase aqueous acid/organic solvent system.

17. The process according to claim 16 wherein the organic solvent is acetone.

18. The process according to claim 1 wherein step (b) is carried out at a temperature from about 25° C. or below.

19. The process according to claim 18, wherein step (b) is carried out at a temperature from about -5° C. to about 10° C.

20. The process according to claim 18, wherein step (b) is carried out at a temperature from about 0° C. to about 5° C.

21. The process according to claim 1, wherein the diol used in step (c) is a 1,2-, 1,3-, 1,4, or 1,5 diol.

22. The process according to claim 21, wherein the diol is 2-methyl-2,4-pentane diol.

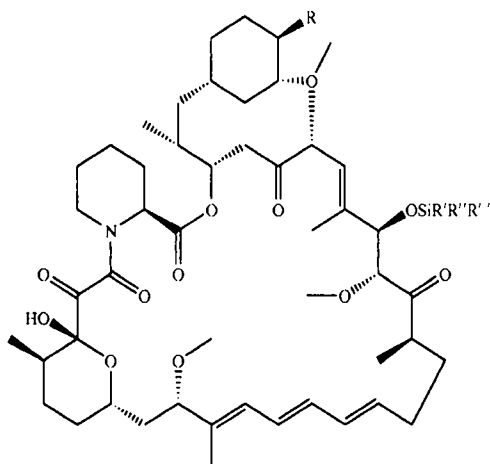
23. The process according to claim 1 wherein the diol in step (c) is used in an amount of from about 1 to about 5 mole equivalents.

24. The process according to claim 1, in which step (c) is carried out at a temperature of from about -5°C . to about $+25^{\circ}\text{C}$.

25. The process according to claim 1, in which step (c) carried out in the presence of tetrahydrofuran solvent.

26. The process according to claim 1, which is carried out in the presence of ether solvent.

27. The process according to claim 1 in which the rapamycin 31-O-trimethylsilyl ether, 42-ester boronate has formula:



wherein R is $-\text{O}-\text{C}=\text{O}.\text{CR}^7\text{R}^8\text{R}^9$, wherein:

R^7 is hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_f\text{OR}^{10}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{F}$, or $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$;

R^{10} is hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, triphenylmethyl, benzyl, alkoxymethyl of 2-7 carbon atoms, chloroethyl, or tetrahydropyranyl;

R^8 and R^9 are taken together to form X;

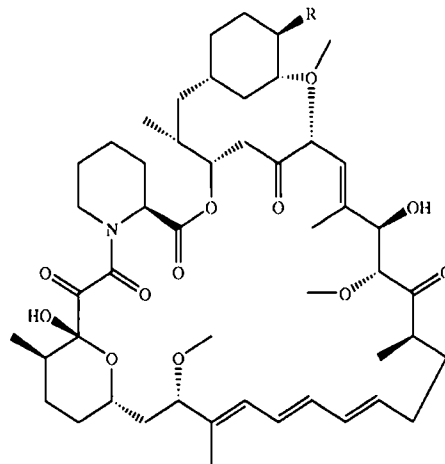
X is 2-phenyl-1,3,2-dioxaborinan-5-yl or 2-phenyl-1,3,2-dioxaborinan-4-yl,

wherein the phenyl may be optionally substituted;

R^{12} and R^{13} are each, independently, hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, trifluoromethyl, or $-\text{F}$; and

$f=0-6$.

28. The process according to claim 1 in which the rapamycin 42-boronate ester has the formula:



wherein R is $-\text{O}-\text{C}=\text{O}.\text{CR}^7\text{R}^8\text{R}^9$, wherein:

R^7 is hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_f\text{OR}^{10}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{F}$, or $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$;

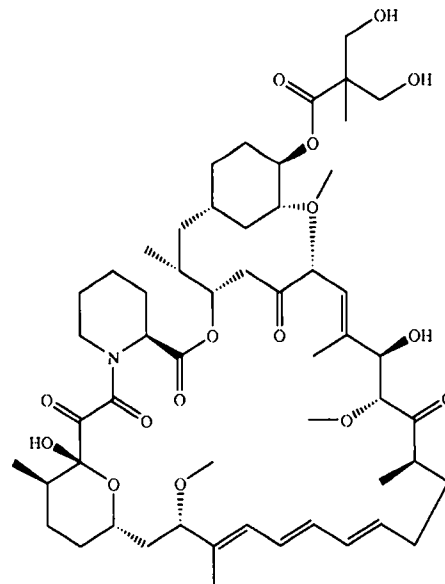
R^{10} is hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, triphenylmethyl, benzyl, alkoxymethyl of 2-7 carbon atoms, chloroethyl, or tetrahydropyranyl;

R^8 and R^9 are taken together to form X;

X is 2-phenyl-1,3,2-dioxaborinan-5-yl or 2-phenyl-1,3,2-dioxaborinan-4-yl, wherein the phenyl may be optionally substituted;

R^{12} and R^{13} are each, independently, hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, trifluoromethyl, or $-\text{F}$; and $f=0-6$.

29. A process for preparing a compound of formula:



which comprises treating a 31-silyl ether, rapamycin 42-boronate ester with a suitable diol.

30. The process according to claim 29 wherein the diol used is a 1,2-, 1,3-, 1,4, or 1,5 diol.

31. The process according to claim 29 wherein the diol is 2-methyl-2,4-pentane diol.

32. The process according to claim 29 wherein the diol is used in an amount of from about 1 to about 5 mole equivalents.

33. The process according to claim 29, which is carried out at a temperature of from about -5°C . to about $+25^{\circ}\text{C}$.

34. The process according to claim 29, which is carried out in the presence of tetrahydrofuran solvent.

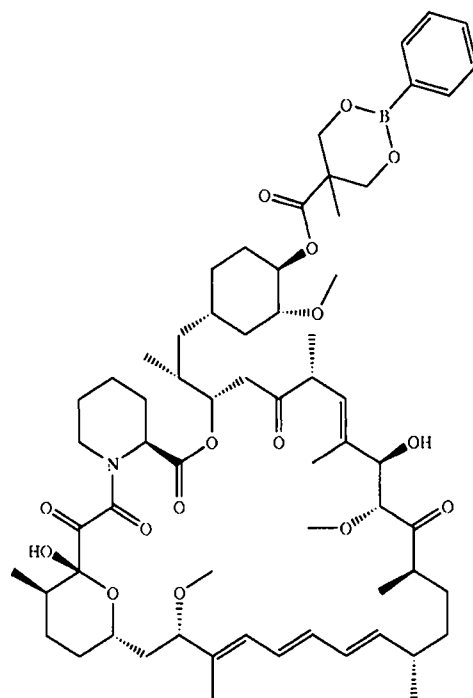
35. The process according to claim 29, which is carried out in the presence of ether solvent.

36. A process for preparing 5-methyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborinane-5-carboxylic acid, which comprises:

reacting 2,2-bis(hydroxymethyl)propionic acid with phenylboronic acid.

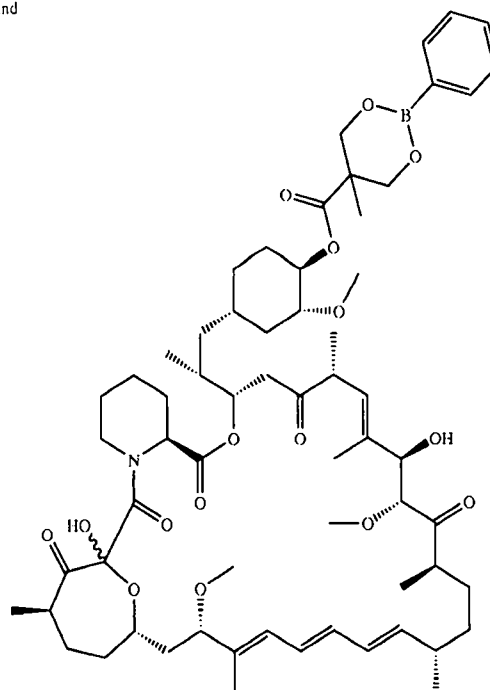
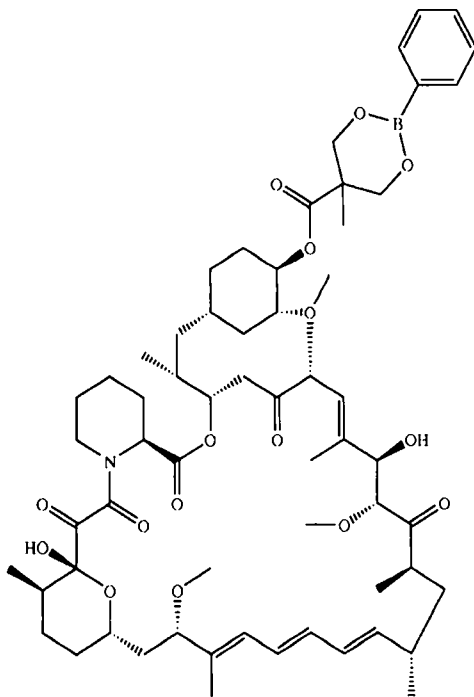
37. The process as claimed in 36, which is carried out in the presence of tetrahydrofuran solvent.

38. A process for increasing the purity of a compound of formula



B isomer

and



C isomer

in a solution containing isomers B and C in a ratio of <about 10:1

comprising the step of adjusting the pH of the solution to a pH of about 5 to about 6.

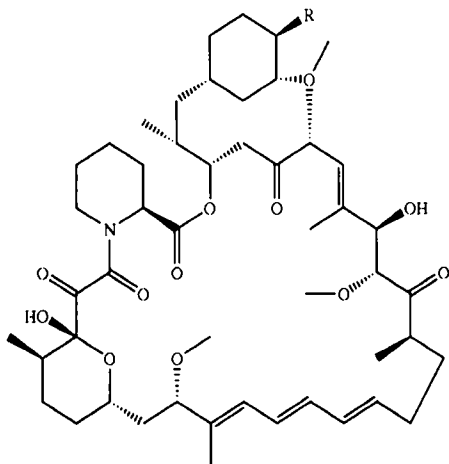
39. The process according to claim 38, which is carried out in the presence of acetone solvent.

40. The process according to claim 38, which is carried out in the presence of sodium acetate buffer.

41. The process according to claim 38, which is carried out in the presence of sodium bicarbonate and acetic acid.

42. A compound of formula (I):

(I)



in which R is selected from:

$-\text{O}-\text{C}=\text{O}-\text{CR}^7\text{R}^8\text{R}^9$ wherein:

R^7 is hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_f\text{OR}^{10}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{F}$, or $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$;

R^{10} is hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, triphenylmethyl, benzyl, alkoxyethyl of 2-7 carbon atoms, chloroethyl, or tetrahydropyranyl;

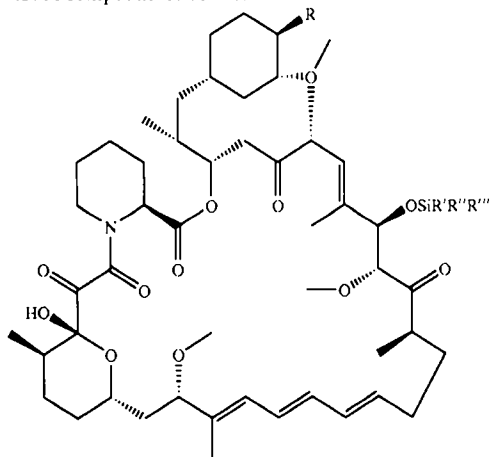
R^8 and R^9 are taken together to form X;

X is 2-phenyl-1,3,2-dioxaborinan-5-yl or 2-phenyl-1,3,2-dioxaborinan-4-yl, wherein the phenyl may be optionally substituted;

R^{12} and R^{13} are each, independently, hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, trifluoromethyl, or $-\text{F}$; and

$f=0-6$.

43. A compound of formula:



in which R is selected from:

$-\text{O}-\text{C}=\text{O}-\text{CR}^7\text{R}^8\text{R}^9$ wherein:

R^7 is hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_f\text{OR}^{10}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{F}$, or $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$;

R^{10} is hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, triphenylmethyl, benzyl, alkoxyethyl of 2-7 carbon atoms, chloroethyl, or tetrahydropyranyl;

R^8 and R^9 are taken together to form X;

X is 2-phenyl-1,3,2-dioxaborinan-5-yl or 2-phenyl-1,3,2-dioxaborinan-4-yl,

wherein the phenyl may be optionally substituted;

R^{12} and R^{13} are each, independently, hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, trifluoromethyl, or $-\text{F}$; and

$f=0-6$;

and wherein R^1 , R^2 , and R^3 are the same or different selected from alkyl of 1-6 carbon atoms, phenyl and benzyl.

44. A compound which is rapamycin 42-ester with 5-methyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborinan-5-carboxylic acid.

45. A compound in which is rapamycin 31-O-trimethylsilyl ether, 42-ester with 5-methyl-2-phenyl-1, 3, 2-dioxaborinan-5-carboxylic acid.

46. A compound of formula:

$\text{HO}-\text{C}=\text{O}-\text{CR}^7\text{R}^8\text{R}^9$

R^7 is hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_f\text{OR}^{10}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{F}$, or $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$;

R^{10} is hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, triphenylmethyl, benzyl, alkoxyethyl of 2-7 carbon atoms, chloroethyl, or tetrahydropyranyl;

R^8 and R^9 are taken together to form X;

X is a 2-phenyl-1,3,2-dioxaborinan-5-yl or a 2-phenyl-1,3,2-dioxaborinan-4-yl,

wherein the phenyl may be optionally substituted;

R^{12} and R^{13} are each, independently, hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, trifluoromethyl, or $-\text{F}$; and

$f=0-6$;

or a mixed anhydride derivative thereof.

47. The compound according to claim 46 which is 5-methyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborinan-5-carboxylic acid, wherein the phenyl is optionally substituted; or a 2,4,6-trichlorobenzoyl mixed anhydride derivative thereof.

48. The compound according to claim 46 which is 5-methyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborinan-5-carboxylic acid or a 2,4,6-trichlorobenzoyl mixed anhydride derivative thereof.

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 07-089193

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **582** DE

FECHA **30 DE NOVIEMBRE DE 2007** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR

LA LEY EXPIRA EL **27 DE FEBRERO DEL 2008**.

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI ☐ _ _ _ _ _

NO ☒ _ _ X _ _

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Álvaro Correa Ordóñez
Apoderado

Oficio N°: 5477

ASUNTO:	Radicación PCT N°	07-89193
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	440
	Folios	008

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por la doctora Eliana Isaura Moreno Bohórquez, en su calidad de apoderada de Procaps S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

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

25 ABR. 2008

202021