

31 391

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03077712 00000004 Folios: 18
Fecha (IMP): 2006-03-14 15:38:45
Trámite : 011 PCT-PAT/MI 379 FREE NUL3 329 COMPL/MI
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10

1

SOLICITUD DE:

☐ Corrección de Error Material

☒ Modificación a una Solicitud

2
SOLICITANTE

Nombre: SANOFI-AVENTIS
DEUTSCHLAND GMBH
Dirección: Brüningstrasse 50
Teléfono: _____ Fax: _____
E-Mail: _____
Domicilio: FRANKFURT AM MAIN, ALEMANIA

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número _____

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUIS PATIÑO LEYVA
Dirección: Cra. 11ª No.94-78. Oficina 308
Bogotá, D.C., Colombia.
Teléfono: 6161948 Fax: 6163976
E-Mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☒
Número 2.930.616 TP 2698

4 Numero de Expediente: 03 077712

5 Descripción de la corrección o modificación solicitada: Que se tenga en cuenta el cambio de nombre de la sociedad AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH, domiciliada en Frankfurt am Main, Alemania, por el de SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, domiciliada en Frankfurt am Main, Alemania, en relación con la solicitud de patente referente a: **DERIVADOS DE CALOPOROSIDO, PROCEDIMIENTO PARA PREPARARLOS Y USO DE ELLOS.** En consecuencia, el trámite de esta solicitud de patente se debe continuar a nombre de la sociedad **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH.**

6 Comprobante de pago No. 06 - 17,486 Fecha: Marzo 6 de 2006

7 Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa
☒ El poder con que obro. Se encuentra en el Expediente No. 05 096625.
☒ El documento de cambio de nombre respectivo.

8

NOMBRE: LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA: 

C.C. 2.930.616 Bogotá T.P. 2698

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

92

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 43877/12 00000004 Folios: 18
Fecha (FMD): 2006-03-14 15:30:45
Folio: 011 PCT-PATENT 379 FASE NALCI 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE MARCAS COMERCIALES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 17,486
FECHA : MARZO 6 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48485284	28/02/2006	6,555,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	95,000.00
		TOTAL :	\$ 95,000.00

SOM: NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

Ref. 55097

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

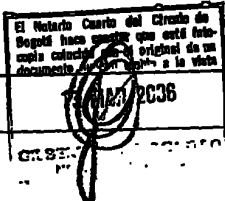
->Dieser Ausdruck wird nicht unterschrieben und gilt als beglaubigte Abschrift<-						
Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, Zweigstellenansatz c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	e) Allgemeines Vertriebsgebiet f) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, parallelisch leitende Geschäftsführer, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungskategorie	Proben	d) Rechtsform, Register, Eintragung oder Gesellschaftsvertrag g) Sonstige Sachverhaltsmerkmale	i) Tag der Eintragung h) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7
1	a) <u>Astra Pharmaz Deutschland GmbH.</u> b) Frankfurt am Main c) Die Produktion von pharmazeutischen Produkten in Deutschland; d) das Marketing und die Vertrieb von pharmazeutischen Produkten; e) die Entwicklung von pharmazeutischen Produkten und die Forschung in diesem Bereich.	S.201.000,00 EUR	e) Die Gesellschaft hat mindestens zwei Geschäftsführer. f) Die Gesellschaft wird durch zwei Geschäftsführer oder durch einen Geschäftsführer gemeinsam mit einem Prokuristen vertreten. g) Geschäftsführer: Dr. Meier, Helmut-Werner, Oskar-Michael Müller, Michael <u>Geschäftsführer:</u> <u>Helm, Walter, Oskar-Michael Müller, Michael.</u> <u>Geschäftsführer:</u> Dr. Wiese, Günther, Oskar-Chenker, Eberhard <u>Geschäftsführer:</u> <u>Dr. Lehmann, Rudolf, Mainz, *28.09.1951</u> <u>Geschäftsführer:</u> <u>Mohr, Peter, Köln, *19.12.1958</u>	Stammprokura genehmigt mit einem Geschäftsführer oder einem anderen Prokuristen Bauer, Stefan, Eppstein, *18.09.1950 Weller, Ralf, Langen (Hessen), *25.12.1957 <u>Dr. Gills, Günter, Wiesbaden,</u> <u>Gesamtheit, Eich, Münchenhausen</u> Prokuren, Axel, Kellheim Dr. Buchholz, Felix, Kallheim <u>Dr. Christophersen, Christian-P., Frankfurt am Main,</u> Dr. Puchmann, Klaus, Eschborn Dr. Rohrer, Frank, Kronberg im Taunus Pfeiffering, Robert, Hofheim am Taunus Burgmann, Jürgen, Großschönburg Schäfer, Manfred, Filsbach am Main Wilhelm, Arnold, Bad Camberg Arnold, Kurt-Jacob, Niederzollfeld Dr. Köster, Werner, Mainz Dr. Kaiser, Manfred, Eppstein Prof. Schillmeier, Bernhard, Kallheim Santl, Maria, Kallheim Reymann, Roland, Kallheim Fuchs, Brigitte, Hofheim am Taunus Dr. Hochmann, Bernd, Mainz Prof. Dr. Behrert, Gerhard, Darmstadt <u>Dr. Meier, Rudolf, Barmen,</u> Dr. Möller, Werner, Gerolstein Eggerhart, Eberhard, Kallheim, *22.07.1952 Dr. Jäsch, Martin, Bad Homburg v. d. Höhe, *23.02.1952 Neumann, Christoph, Königstein im Taunus, *18.08.1955 Dr. Arndt, Werner, Königstein im Taunus, *22.08.1951 <u>Dr. Hahn, Thomas, Köln, *26.11.1944</u> Dr. Gills, Hans-Ulrich, Frankfurt am Main, *16.03.1953 Steipner, Harfried, Nachterhausen, *04.01.1971 Dr. Altmeyer, Manfred Heinrich, Hofheim am Taunus, *01.12.1949 <u>Dr. Busch, Andreas Eugen, Kallheim, *28.06.1953</u> <u>Witzemann, Stefan Wolfgang, Bad Roden am Taunus,</u> <u>*10.07.1956</u> Gills, Jürgen, Liederbach, *23.06.1954 Dietzenberger, Josef, Frankfurt am Main, *24.11.1948 Dr. Löw, Anja, Nürnberg, *18.03.1952 Auerhoff, Claudia, Frankfurt am Main, *16.06.1958	a) Gesellschaft mit beschränkter Haftung Gesellschaftsvertrag vom 30.10.1998 zuletzt geändert am 02.07.2005 b) Zwischen der Gesellschaft und der Astra Pharmaz Holding GmbH (ehemals Hoechst Marion Roussel Aktiengesellschaft) in Frankfurt am Main als hundertsten Unternehmen ist am 15.12.1998 ein Beherrschungs- und Geschäftsführungsvertrag abgeschlossen, dem die Gesellschaftsverordnung durch Beschluss vom 15.12.1998 zugestimmt hat. Der Gesellschaft hat einen Aufsichtsrat.	a) 18.12.2004 Darmstadt b) Tag der ersten Eintragung: 14.11.1998 Diese steht bei zur Fortführung und EDV umgeschrieben worden und steht als Beleg des Markt zum Registrierungsdatum bereit. Rand II Blatt 23 ff. Gesamtband Beherrschungs- und Geschäftsführungsvertrag vom 15.12.1998 (Band I c) Blatt 49 ff. Gesamtband

->Dieser Ausdruck wird nicht unterschrieben und gilt als beglaubigte Abschrift<-

zur der Tegung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, Zweigstellenansagen c) Organstruktur des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	d) Allgemeines Verbandsorgan e) Vorstand, Leitungsorgane, geschäftsführende Direktoren, parallelisch leitende Geschäftsführer, Geschäftsführer, Vorstandsbevollmächtigte und sonstige Vertretungsorgane	Präsident	f) Aufsichtsrat, Beirat, Beratung oder Geschäftsführerberatung g) Sonstige Kontrollorgane	h) Tag der Widmung i) Besonderheiten
1	2	3	4	5	6	7
1				Fricker, Hans, Frankfurt am Main, *11.05.1908 Meyer, Michael, Bad Nauheim am Taunus, *13.11.1908 Dr. Joch. Vöhr, Pöhr, *08.04.1901 Chappel, Aln, Bad Nauheim am Taunus, *24.02.1949 Dr. Kötter, Michael, Griesen-Rosenbergen, *18.03.1903 Dr. Johannes U. Rötter, *14.01.1909 Dr. W. U. Rötter, *28.08.1909 Dr. J. Rötter, Griesen-Rosenbergen, *28.08.1909 Kötter, Aln, *28.11.1909 Dr. Rötter, Michael, Griesen-Rosenbergen, *14.08.1909 Meyer, Michael, Bad Nauheim am Taunus, *28.07.1909 Dr. W. Rötter, Michael, Griesen-Rosenbergen, *28.08.1904 Kötter, Peter, Pöhr, *18.01.1902 Rötter, Aln, *14.07.1907 Kötter, Aln, Bad Nauheim am Taunus, *12.08.1909 Dr. Rötter, Michael, Griesen-Rosenbergen, *18.08.1909 Dr. Rötter, Aln, Bad Nauheim am Taunus, *24.01.1909 Rötter, U. Rötter, *18.08.1909 Dr. Joch. Rötter, Frankfurt am Main, *23.05.1949 Dr. Rötter, Aln, *28.08.1909 Rötter, Michael, Griesen-Rosenbergen, *28.07.1907 Dr. Rötter, Aln, Frankfurt am Main, *24.04.1909 Rötter, W. Rötter, Griesen-Rosenbergen, *18.10.1901 W. Rötter, Griesen-Rosenbergen, *14.04.1909 Rötter, Michael, Griesen-Rosenbergen, *24.04.1901 Rötter, Michael, Griesen-Rosenbergen, *18.12.1909 Rötter, Michael, Griesen-Rosenbergen, *28.08.1909 Dr. Rötter, Peter, Griesen-Rosenbergen, *24.04.1901 Rötter, Aln, Frankfurt am Main, *28.08.1909 W. Rötter, Griesen-Rosenbergen, *18.08.1901 Rötter, Aln, *24.12.1904		
2				Präsident Dr. Rötter, Michael Gesamtpräsidentschaft mit einem Geschäftsführer oder einem anderen Präsidenten: Dr. Rötter, Aln, Griesen-Rosenbergen, *22.01.1908 Dr. Rötter, Jürgen, Griesen-Rosenbergen, *18.08.1901	El Notario Cuerto del Circolo de Bogotá hace constar que esta foto- grafía coincide con el original de un documento que he visto y la visto 15 MAY 2006 GILBERTO CASTRO CASTRO NOTARIO PUBLICO	h) 20.12.2004 Circolo-Rot 94
3						05.01.2005

->Dieser Ausdruck wird nicht unterschrieben und gilt als beglaubigte Abschrift<-

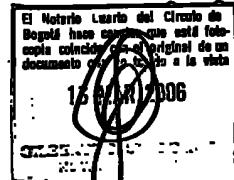
[illegible]

Anzahl der Zeile(n)	a) Firma b) Abt., Niederlassung, Zweigstellenbezeichnung c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Bauscheinplatz	d) Allgemeine Unternehmensbezeichnung e) Geschäftszweige, Leistungsgegenstände, geschäftsführende Leitung, parallelisch laufende Geschäftsführer, Geschäftsführer, Vertretungsbevollmächtigte und sonstige Vertretungsbevollmächtigte	Firma	e) Rechtsform, Register, Bilanzierung oder Geschäftsbezeichnung f) Sonstige Rechtsverhältnisse	g) Tag der Bilanzierung h) Bilanzierung
1	2	3	4	5	6	7
6				Prokuratordaten: Werner, Christian, Tübingen, "19.08.1981, Prokuratordaten: Dr. Lorenz, Peter, Göttingen, "29.08.1985		29.08.2005 Bilanz
7				Gesamtpersonal gemeinsam mit einem Geschäftsführer oder einem anderen Prokuratordaten: Dank, Volker, Frankfurt am Main, "03.08.1989 Dr. Göttsche, Göttingen, "21.08.1984		29.08.2005 Bilanz h) Bilanzierung Nr. 5 von Jahres wegen befristet
8				Prokuratordaten: Bauer, Otto, Leipzig, "26.07.1988		h) 29.08.2005 Bilanz-Nr. 5
9				Prokuratordaten: Dr. Kuhn, Peter, Berlin, "29.08.1984		11.04.2005 Bilanz-Nr. 5
10			h) GmbH-Gesellschaft: Zürcher, Peter, Köln, "19.08.1988 GmbH als Geschäftsführer: Dr. Wessely, Jean-Yves, Berlin, "27.08.1981			h) 18.04.2005 Bilanz-Nr. 5
11				Gesamtpersonal gemeinsam mit einem Geschäftsführer oder einem anderen Prokuratordaten: Wies, Edgar, Berlin, "09.08.1988 Wies, Hans-Joachim, Berlin, "26.08.1988 Dr. Kuhn, Dirk, Bad Homburg v. d. Höhe, "08.01.1988		29.08.2005 Bilanz-Nr. 5
12				Prokuratordaten: Dr. Borch, Andreas, Bonn, Köln, "26.08.1982		29.08.2005 Bilanz-Nr. 5
13				Gesamtpersonal gemeinsam mit einem Geschäftsführer oder einem anderen Prokuratordaten: Schäfer, Kai, München am Main, "13.07.1987 Cassan, Thomas, Berlin, "04.08.1988		18.08.2005 Bilanz-Nr. 5

->Dieser Ausdruck wird nicht unterschrieben und gilt als beglaubigte Abschrift<-

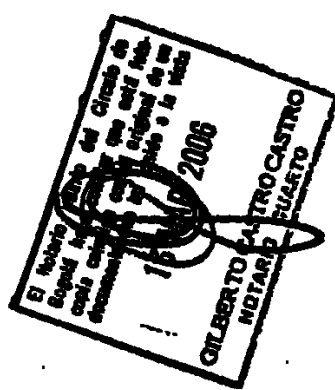
1	2	3	4	5	6	7
Nr. der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, Zweigstellenangaben c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	a) Allgemeine Vertragsangabe b) Vorstand, Liquidatoren, geschäftsführende Organe, parallelisierte leitende Geschäftsführer, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnisse	Prokura	a) Rechtsform, Kapital, Zeichnung oder Gesellschaftsvertrag b) Sonstige Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen

Frankfurt am Main, 11.10.2008
Der Ausdruck bezeugt den Inhalt des Handelsregisters
Unterzeichnet: Amtsgericht





94 97



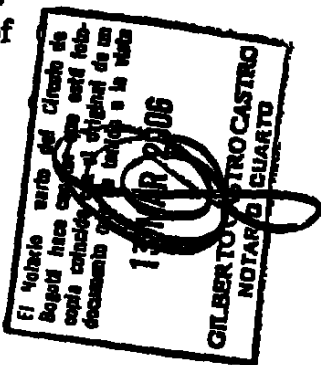
12
10698

Die wörtliche Übereinstimmung der vorstehenden Abschrift mit der mir vorliegenden beglaubigten Abschrift beglaubige ich hiermit. Die Abschrift besteht aus 7 Blättern.

Frankfurt am Main, 21. Oktober 2005

I herewith certify that the foregoing copy is a true copy of the certified copy which has been presented to me. The copy consists of 7 sheets.

Frankfurt am Main, 21 October, 2005



Dr. Oleg de Lousanoff
Notar



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

- 1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
- 2. ist unterschrieben von Dr. de Lousanoff
- 3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Notar
- 4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des(der)
Notars

Bestätigt

- 5. in Frankfurt/Main
- 6. am 26.10.05
- 7. durch den Herrn Präsidenten des Landgerichts
- 8. unter Nr. 91 Ea A 8466
- 9. Siegel/Stempel
- 10. Unterschrift



Frank
i.V. Franke

101 99

Registro Comercial B

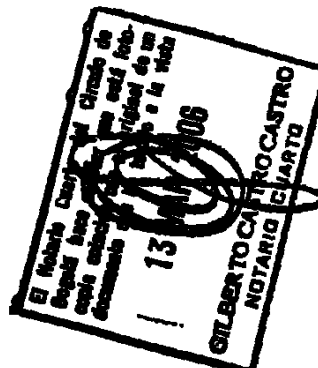
Juzgado Municipal de Frankfurt am Main

Número de la compañía: HRS 40661

Esta impresión no se firma y es válida como copia autenticada

Impresión Oficial

Copia del 11.10.2005 9:39



Entrada No. 1:

Razón social: Aventis Pharma Deutschland GmbH

Domicilio: Frankfurt am Main

Objeto de la empresa:

- a) la producción de productos farmacéuticos en Alemania;
- b) el mercadeo y la venta de productos farmacéuticos;
- c) el desarrollo de productos farmacéuticos y la investigación en este campo

Capital social o nominal: 5.201.000,00 EUROS

Reglamentación general de representación:

La sociedad tiene por lo menos dos gerentes.

La sociedad es representada por dos gerentes o por un gerente conjuntamente con un apoderado.

Gerentes:

Dr. Meier, Heinz-Werner, Matemático Diplomado, Mannheim

Kohl, Dieter, Ingeniero Económico Diplomado, Idstein

Dr. Wess, Günther, Químico Diplomado, Erlensee

Dr. Lehnert, Rudolf, Mainz, *28.02.1951

Zündorf, Peter, Colonia, *10.12.1956

Apoderados:

Poder colectivo conjuntamente con un gerente o con otro apoderado:

Bender, Stefan, Eppstein, *02.09.1960

Walter, Ralf, Langen (Hessen), *26.12.1957

Dr. Götter, Dieter, Wiesbaden

Dambacher, Erich, Niedernhausen

Raimann, Axel, Kelkheim,

Dr. Schmiedel, Rainer, Kelkheim

Dr. Christiansen, Christian-P, Frankfurt am Main

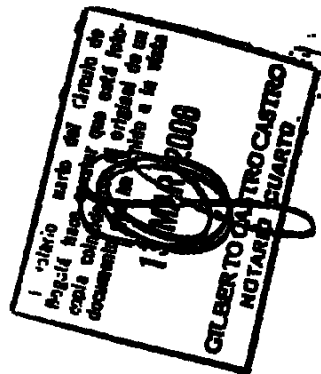
Dr. Fleischmann, Klaus, Eschborn

Dr. Richard, Frank, Krinberg im Taunus,

Preißinger, Richard, Hofheim am Taunus

192 400

Bergmann, Jürgen, Großkrotzenburg
 Schäfer, Manfred, Flörsheim am Main,
 Willems, Arnold, Bad Camberg
 Arnold, Kurt Jakob, Niederdorffelden
 Dr. Kramer, Werner, Mainz,
 Dr. Rösner, Manfred, Eppstein
 Prf. Schölken, Bernward, Kelkheim
 Senft, Mario, Kelkheim
 Szymoniak, Roland, Kelkheim
 Fuchs, Brigitte, Hofheim am Taunus
 Dr. Kirschbaum, Bernd, Mainz, Prof.
 Dr. Selbert, Gerhard, Darmstadt



Dr. Mohr, Roland, Burghaun

Dr. Müller, Werner, Gensingen

Eigenherr, Ekkhard, Kelkheim, *25.07.1952

Dr. Jakobi, Markus, Bad Homburg v.d.Höhe, *23.02.1962

Naumann, Christoph, Königstein im Taunus, *06.05.1955

Dr. Aretz, Werner, Königstein im Taunus, *22.09.1951

Dr. Högn, Thomas, Colonia, *03.11.1944

Dr. Stilz, Hans-Ulrich, Frankfurt am Main, *15.03.1963

Stoppler, Hanfried, Niedernhausen, *04.01.1961

Dr. Milsmann, Manfred Heinrich, *Hofheim am Taunus, *01.12.1949

Dr. Busch, Andreas Eugen, Kelkheim, *26.08.1963

Brinkmann, Stefan Wolfgang, Bad Soden Am Taunus, *10.07.1966

Bleke, Jürgen, Liederbach, *23.06.1954

Dwerhagen, Jost, Frankfurt am Main, *24.11.1946

Dra. Löw, Anita, Nürnberg, *19.03.1953

Marloff, Claudia, Frankfurt am Main, *15.08.1969

Plecher, Renate, Frankfurt am Main, *01.05.1966

Mörler, Manfred, Bad Soden am Taunus, *13.11.1958

Dr. Keuth, Volker, Pulheim, *06.04.1961

Chapell, Alan, Bad Soden am Taunus, *24.02.1949

Dr. Köhler, Michael, Gründau-Rothenbergen, *16.03.1963

Dr. Karkoschka, Urs, Stuttgart, *14.01.1965

Dr. Wirth, Uwe, Kleinostheim, *25.09.1959

Dr. Laux, Reiner, Großholbach, *28.08.1960

Ulrich, Dirck, Kelkheim, *26.11.1966

Dr. Braun, Matthias, Hochheim am Main, *12.08.1963

Heinl, Angelika, Bad Soden am Taunus, *08.07.1965

Dr. Wein, Elmar-Michael, Niedernhausen, *28.09.1954

Koch, Peter, Pulheim, Stommeln, *15.01.1962

Breault, Giles, Lörrach, *05.07.1956

Denizet, Alain, Bad Soden am Taunus, *13.08.1960

Dr. Foersch, Manfred, Hünstteten-Wallrabenstein, *15.09.1945

Dr. Götz, Jürgen, Bad Soden am Taunus, *04.01.1964

Herzog, Ute, Frankfurt am Main, *16.08.1968

Dr. Jamin, Rainer, Frankfurt am Main, *23.05.1949

Dr. Konz, Elamr, Kelkheim, *03.03.1944

Krauß, Manuel, Liederbach, *27.07.1967

Dr. Siewert, Martin, Frankfurt am Main, *23.04.1958

Rauh, Werner, Seligenstadt (Hessen), *15.10.1951

Welt, Gabriele, Gau-Bischofsheim, *14.04.1956

Klein, Dorothea, Kelkheim, *24.04.1961

Schmitt, Michael, Buddenheim, *18.12.1960

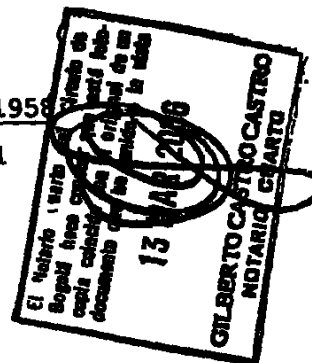
Kammerer, Matthias, Eppstein, *09.09.1966

Dr. Schuster, Peter, Sulzbach, *24.04.1951

Coenenberg, Oliver, Frankfurt am Main, *26.05.1968

Wiese, Carsten, Taunusstein, *16.02.1961

Patel, Meera, Berlin, 24.12.1964



Condiciones legales:

a) Sociedad con responsabilidad limitada.

Contrato de sociedad del 30.10.1995 modificado por última vez el 08.07.2003

b) Entre la sociedad y la compañía Aventis Pharma Holding GmbH (anteriormente llamada Hoechst Marion Roussel Aktiengesellschaft) domiciliada en Frankfurt am Main como empresa dominante se celebró un Contrato de Dominación y Extracción de Ganancias el 15.12.1998, el cual fue aprobado por la asamblea de socios mediante resolución el 15.12.1998.

La sociedad tiene un consejo de vigilancia.

Fecha de la entrada y firma: 16.12.2004 Drescher

Observaciones:

Fecha de la primera entrada: 14.11.1995

Esta hoja ha sido redactada de nuevo para su continuación mediante procesamiento por medios electrónicos y reemplaza la hoja de registro llevada hasta el presente.

Entrada No. 2:

Apoderados: Ha caducado el poder de Dr. Mohr, Roland, Burghaun

Poder colectivo conjuntamente con un gerente o con otro apoderado:

Dr. Enhsen, Alfons, Büttelborn, *22.01.1958

Dr. Kutter, Jürgen, Kelkheim, *18.05.1953

Fecha de la entrada y firma: 20.12.2004 Dinges-Król

Entrada No. 3:

Poder colectivo conjuntamente con un gerente o con otro apoderado:

Bialojahn, Ulf, Wiesbaden, *09.12.1962

Fecha de la entrada y firma: 01.05.2005 Dinges-Kröl

Entrada No. 4:

Apoderados:

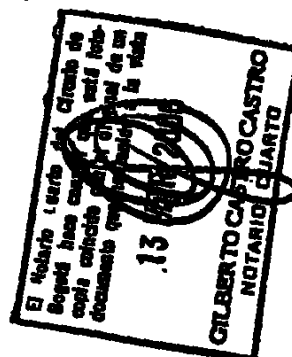
Han caducado los poderes de:

Dr. Christianse, Christian-P, Frankfurt am Main

Dr. Götz, Jürgen, Bad Soden am Taunus, *04.01.1964

Klein, Dorothea, Kelkheim, *24.04.1961

Dr. Högn, Thomas, Colonia, *03.11.1944



Poder colectivo conjuntamente con un gerente o con otro apoderado:

Dr. Hemrich, Hans Thomas, Kelkheim, *25.10.1961

Fecha de la entrada: 28.01.2005 Dinges-Kröl

Entrada No. 5:

Apoderados:

Poder colectivo conjuntamente con un gerente o con otro apoderado:

Dr. Riederer, Heinrich Jacob, Neubiberg, *18.07.1951

Koch, Klaus, Berlin, *23.04.1958

Henn, Miriam, Frankfurt am Main, *03.05.1971

Dr. Kahl, Thomas, Hofheim am Taunus, *27.06.1961

Dewitz, Volker, Frankfurt am Main, *09.09.1950

Dr. Suermondt, Matthias, Berlin, *26.07.1960

Dr. Stanzz, Christian, *Berlin, *16.11.1962

Pulmann, Heinrich, Munich, *11.10.1948

Müller, Hans, Gröbenzell, *08.02.1950

Martins, Yvonne, Puchheim, *28.05.1968

Luck, Fred, Berlin, *10.11.1962

Lange, Wilfried, Berlin, *27.07.1952

Kress, Stephen, Kleinmachnow, *15.11.1956

Dr. Hundt, Ferdinand, *23.04.1949

Hirtz, Christophe, Berlin, *03.12.1965

Dr. Heinemann, Christoph, Frankfurt am Main, *28.12.1969

Haser, Manfred, Berlin, *27.09.1962

Dr. Greive, Heinrich, Sulzbach, *05.06.1958

Dr. Golombowski-Daffner, Sidonie, Echting, *21.09.1964

Döppler, Stephen, Berlin, *23.08.1947

Carels, Jan, Berlin, *26.12.1968

Fecha de la entrada: 18.02.2005 Dinges-Kröl

105 193

Entrada No. 6:**Apoderados:**Poder caducado: Wiese, Carsten, Taunusstein, *16.02.1961Poder caducado: Dr. Laux, Reiner, *28.08.1960

Fecha de la entrada: 22.02.2005 Berend

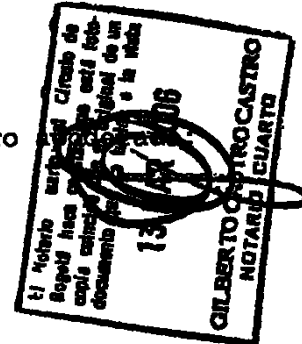
Entrada No. 7:**Apoderados:**Poder colectivo conjuntamente con un gerente o con otro
Dewitz, Volker, Frankfurt am Main, *03.09.1950

Dr. Golombowki-Daffner, Sidonie, *21.09.1964

Fecha de la entrada: 8.02.2005 Berend

Observaciones:

La entrada No. 5 ha sido oficialmente corregida.

**Entrada No. 8:****Poderes:**Poder caducado: Brault, Gilles, Lörrach, *05.07.1956

Fecha de la entrada: 04.05.2005 Dinges-Król

Entrada No. 9:**Apoderados:**Poder caducado: Dr. Konz, Elmar, Kelkheim, *03.03.1944

Fecha de la entrada: 11.04.2005 Dinges-Król

Entrada No. 10:**Gerentes:**Ha dejado de ser gerente: Zündorf, Peter, Colonia, *10.12.1956

Nombrado gerente: Dr. Wessely, Jean-Yves, Berlin, *27.05.1951

Fecha de la entrada: 18.04.2005 Dinges-Król

Entrada No. 11:**Apoderados:**

Poder colectivo conjuntamente con un gerente o con otro apoderado:

Wirz, Edgar, Berlin, *09.08.1965

Mathes, Karsten, Berlin, *28.02.1969

Dr. Kruse, Dirk, Bad Homburg v.d.H., 06.01.1958

Fecha de la entrada: 28.04.2005 Dinges-Król

Entrada No. 12:**Apoderados:**Poder caducado: Busch, Andreas Eugen, Kelkheim, *26.08.1963

Fecha de la entrada: 30.05.2005 Dinges-Król

Entrada No. 13:**Apoderados:**

Poder colectivo conjuntamente con un gerente o con otro apoderado:

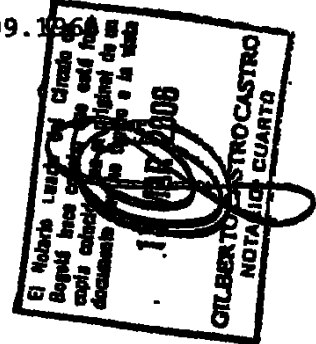
Schröder, Kai, Mühlheim am Main, *13.07.1967

Dasse, Thomas, Berlin, *04.08.1968

Dra. Müller-Jakic, Barbara, Bad Soden am Taunus, *02.09.1966

Dra. Rußwurm, Regine, Alsbach-Hähnlein, *14.07.1953

Fecha de la entrada: 16.06.2005 Dinges-Kröl

**Entrada No. 14:**

Razón social: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Contrato de sociedad:

La asamblea de socios del 28.07.2005 resolvió cambiar el Artículo 1 del contrato de sociedad (razón social)

Fecha de la entrada: 01.09.2005 Frink-Zinnhardt

Observaciones:

Inscripción Hoja 160 siguientes Volumen especial III

Entrada No. 15:**Apoderados:**

Poder caducado: Dr. Götte, Dieter, Wiesbaden

Fecha de la entrada: 21.09.2005 Leifert

Entrada No. 16:**Gerentes:**

Ha dejado de ser gerente: Dr. Lehnert, Rudolf, Mainz, *28.02.1951

Ha sido nombrado gerente: Braun, Matthias, Hochheim am Main, *12.08.1963

Ha sido nombrado gerente: Dr. Siewert, Martin, Kronberg im Taunus, *23.04.1958

Poderes:

Han caducado los poderes de

Dr. Braun, Matthias, Hochheim am Main, *12.08.1963

Lange, Wilfried, Berlin, *27.07.1952

Dr. Siewert, Martin, Kronberg im Taunus, *23.04.1958

Poder colectivo conjuntamente con un gerente o con otro apoderado:

Bach, Flavia, Bad Homburg, v.d.H., *06.07.1969

Götzfried, Valentin Georg, Marburg, *18.04.1946

Dra. Jordan, Birgit, Hattersheim am Main, *28.06.1956

Dr. Lehnert, Rudolf, Mainz, *28.02.1951

104 105

Malphettes, Stephane, Berlin, *01.04.1974

Dr. Paci, Harald, *20.04.1967

Fecha de la entrada: 21.09.05 Leifert

Entrada No. 17:

Gerentes:

Gerente: Kohl, Dieter, Idstein, *29.11.1944

Apoderados:

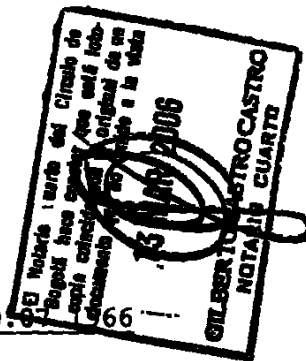
Poderes caducados:

Brinkmann, Stefan Wolfgang, Bad Soden am Taunus, *10.08.1966

Dr. Karkoschka, Urs, Stuttgart, *14.01.1965

Dr. Foersch, Manfred, Hüstetten-Wallrabenstein, *15.09.1945

Fecha de la entrada: 10.10.2005 Dinges-Kröl



Se autentica la concordancia textual de la adjunta fotocopia con la fotocopia autenticada que he tenido a la vista. Dicha fotocopia consta de 7 hojas.

Frankfurt am Main, 21 de Octubre de 2005

Dr. Oleg de Lousanoff, Notario en Frankfurt am Main
(Firma y Sello Oficial)

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania
2. Este documento público
Ha sido firmado por: Doctor de Lousanoff
3. Actuando en calidad de: Notario nombrado oficialmente
4. Y lleva el sello: Del Notario

Confirmado

5. En: Frankfurt/Main
6. El día: 26.10.05
7. Por: El Señor Presidente del Tribunal Regional
8. Bajo el No.: 91 Ea A 8466
9. Sello: EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL FRANKFURT AM MAIN
10. Firma: En representación: Franke

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2438 Minjusticia

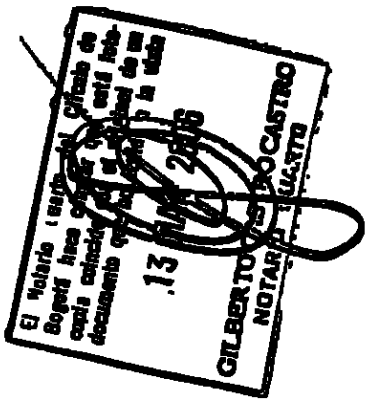
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

Adolfo Witzke
400146
CORA FERRA ARZUELLA
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 01927 P 12:04

JEFE DE LEGACIONES
BOGOTA D.C.



DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 03- 77712

**EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION –
PCT, FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 546,
DE FECHA 30 DE NOVIEMBRE DE 2004, EL TERMINO HABIL SEÑALADO
POR LA LEY EXPIRA EL 24 DE FEBRERO DE 2005.**

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 ☒ ☐

Tomado de:

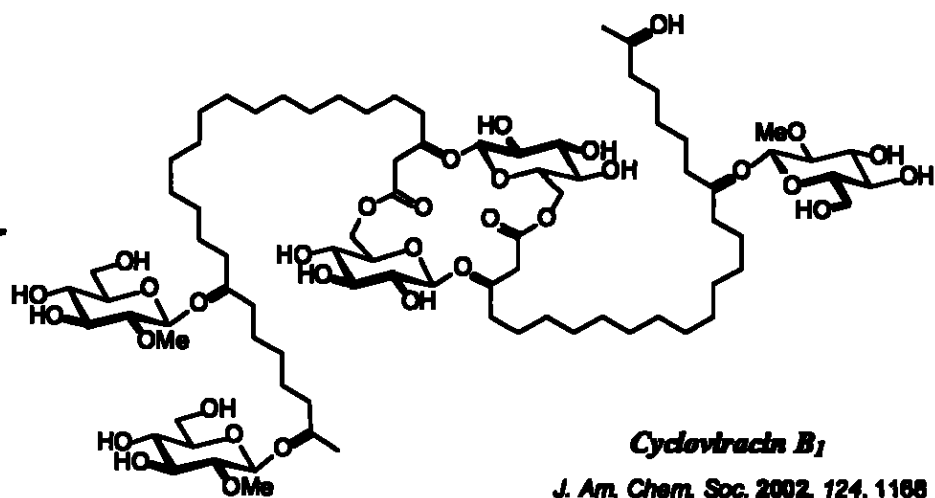
<http://www.mpl-muelheim.mpg.de/kofo/institut/arbeitsbereiche/fuerstner/pdf/naturstoffchemie.pdf>

112

D/L
108

CHEMISTRY AND BIOLOGICAL EVALUATION OF NATURAL PRODUCTS:

STRUCTURE ELUCIDATION AND TOTAL SYNTHESIS OF A NEW CLASS OF ANTIMIRAL AGENTS

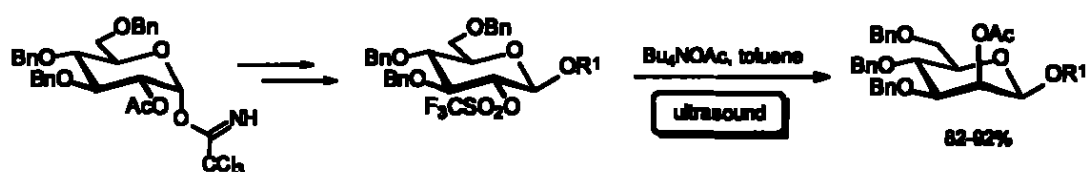


Cyclovitracin B₁

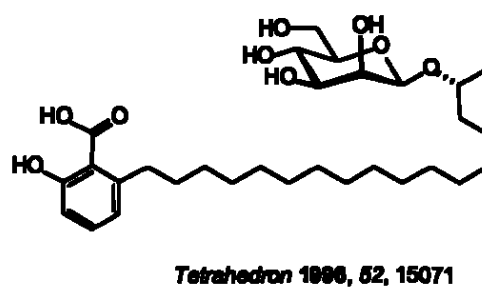
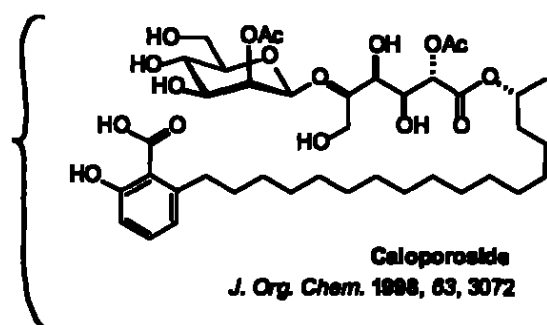
J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 1166

J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 10274

CHEMISTRY AND BIOLOGICAL EVALUATION OF NATURAL PRODUCTS: BETA-D-MANNOSIDES

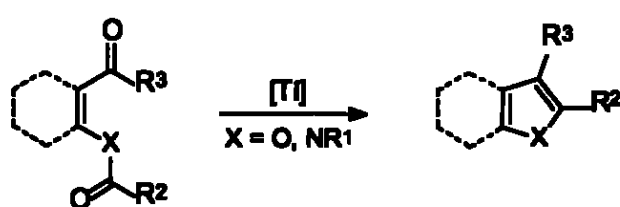


Tetrahedron Lett. 1998, 39, 5721



CHEMISTRY AND BIOLOGICAL EVALUATION OF NATURAL PRODUCTS

AROMATIC HETEROCYCLES BY REDUCTIVE CARBONYL COUPLING

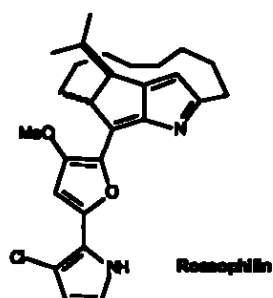


J. Org. Chem. 1994, 59, 5215; *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 4468

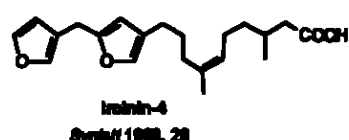
Review: *Angew. Chem. Int. Ed.* 1996, 35, 2442

143 111

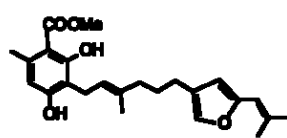
CHEMISTRY AND BIOLOGICAL EVALUATION OF NATURAL PRODUCTS: HETEROCYCLES



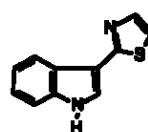
J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 2817
 J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 2844
 J. Org. Chem. 1988, 53, 2381
 ChemBioChem 2001, 2, 708



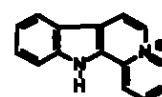
Synlett 1988, 28



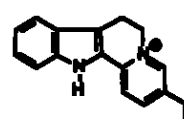
Org. Lett. 2000, 2, 2487



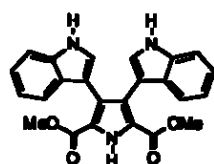
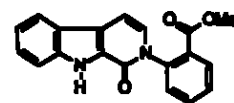
Tetrahedron 1996, 51, 773



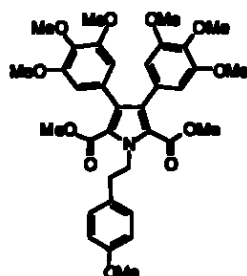
Tetrahedron 1996, 51, 773



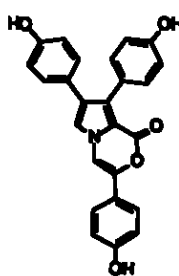
Tetrahedron 1998, 52, 7329



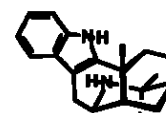
Tetrahedron 2002, 58, 6373



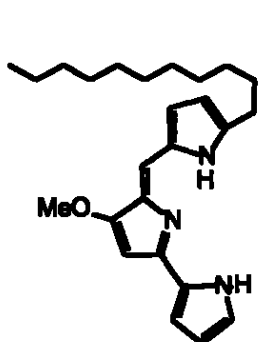
Tetrahedron 2002, 58, 6373



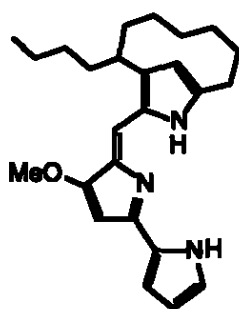
J. Org. Chem. 1998, 63, 6837



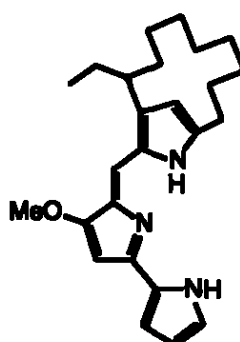
J. Org. Chem. 1994, 59, 5215

CHEMISTRY AND BIOLOGICAL EVALUATION OF NATURAL PRODUCTS:**PRODIGIOSINS WITH IMMUNOSUPPRESSIVE PROPERTIES**

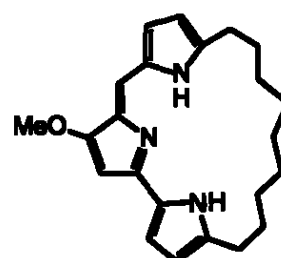
Undecylprodigiosin
ChemBioChem 2001, 2, 60



Streptorubin B
JACS 1998, 120, 8305

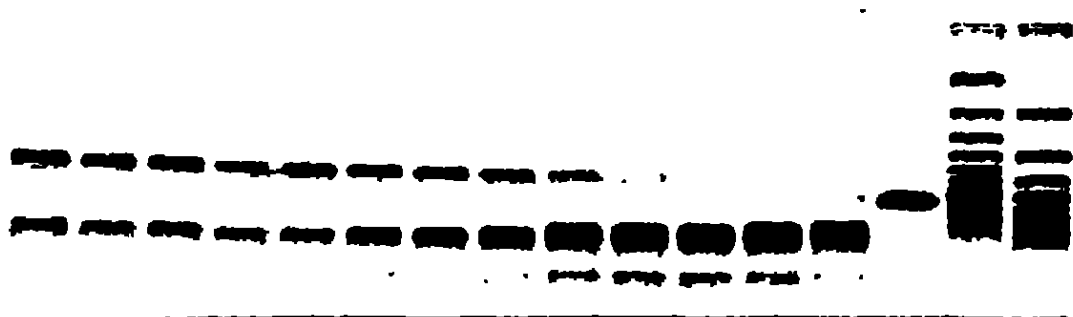


Metacycloprodigiosin
JOC 1999, 64, 8281



Cyclononylprodigiosin
JOC 1999, 64, 8275

Evaluation of the DNA-Cleaving Capacity of Nonylprodigiosin

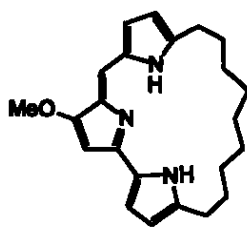


Agarose gel showing the cleavage of supercoiled DNA to nicked DNA, concatamere DNA and linear DNA in the presence of nonylprodigiosin under oxidative conditions with increasing incubation time

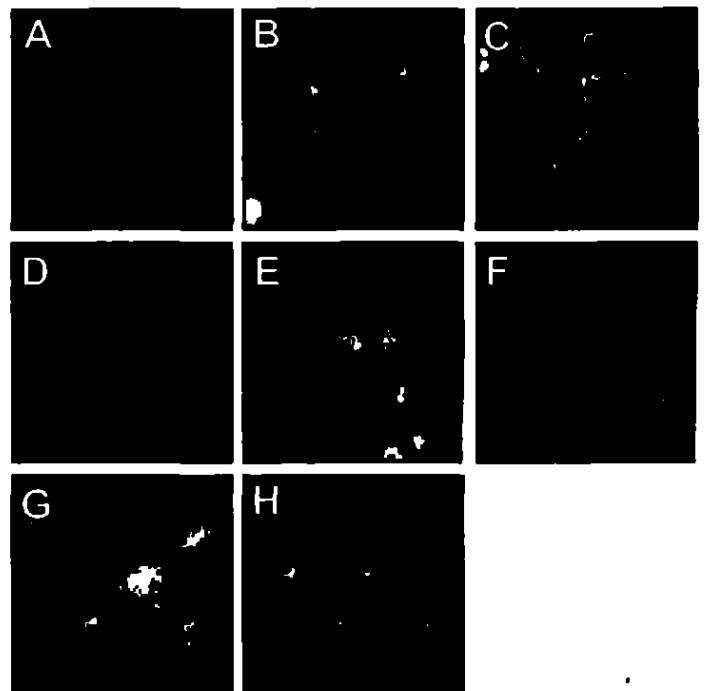
A. Fürstner, J. Grabowski, *ChemBioChem* 2001, 2, 706.

116 114

VACUOLAR ACIDIFICATION INDUCED BY NONYLPRODIGIOSIN



ChemBioChem 2001, 2, 60



147 D2 115



Advanced Synthesis & Catalysis

 What is RSS?

Volume 343, Issue 2, Pages 143 - 159

Published Online: 5 Mar 2001

© WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Fed. Rep. of Germany

 Save Title to My Profile

 Set E-Mail Alert



Go to the homepage for this journal to access trials, sample copies, editorial and author information, news, and more. >

 e-mail  print

SEARCH All Content

Publication Titles



[Advanced Search](#)

[CrossRef / Google Search](#)

[Acronym Finder](#)

SEARCH IN THIS TITLE

Advanced Synthesis & Catalysis

 Save Article to My Profile  Download Citation < Previous Abstract | Next Abstract >

Abstract | Full Text: [PDF \(466k\)](#) | [Related Articles](#) | [Citation Tracking](#)

All Fields



R view

Total Syntheses of Useful Bioactive Compounds

Kuniaki Tatsuta*

Graduate School of Science and Engineering, Waseda University, 3-4-1 Ohkubo, Shinjuku, Tokyo 169-8555, Japan, Fax: +81-3-3200-3203

email: Kuniaki Tatsuta (tatsuta@mn.waseda.ac.jp)

*Correspondence to Kuniaki Tatsuta, Graduate School of Science and Engineering, Waseda University, 3-4-1 Ohkubo, Shinjuku, Tokyo 169-8555, Japan, Fax: +81-3-3200-3203

Keywords

Antibiotics; Bioactivity; Carbohydrates; Rearrangements; Total synthesis

Abstract

The first total syntheses of a variety of useful bioactive compounds have been accomplished by practically useful strategies. In addition practically useful intermediates have been developed, analogues of natural products have been prepared, their structure-activity relationships studied, and the large-scale preparations of medically useful compounds established. The target molecules are antibiotics, antifungals, antitumor antibiotics, compounds related to β -lactam antibiotics, enzyme inhibitors, central nervous system-affecting products, non-steroidal progesterone receptor ligands, mussel-attachment inhibitors, and so on.

Received: 11 July 2000; Accepted: 21 September 2000

Digital Object Identifier (DOI)

10.1002/1615-4169(20010226)343:2<143::AID-ADSC143>3.0.CO;2-7 [About DOI](#)

Related Articles

- Find other [articles](#) like this in Wiley InterScience
- Find articles in Wiley InterScience written by any of the [authors](#)

Wiley InterScience is a member of CrossRef.



SEARCH BY CITATION

Vol: Issue: Page:



SPECIAL OFFER

 ... for a special issue (12: 13/2006) of *Advanced Synthesis & Catalysis*: Multiphase Catalysis, Green Solvents and Immobilization. A 460-page double issue full of Commentaries, Reviews, and Papers for € 29.00 (incl. tax) [Find out more / order now...](#)

ADVERTISEMENT

Click graphics to find out more...

STREM
Since 1964

Selected Metal Catalysts & Ligands for Organic Synthesis.
[Request our new catalog...](#)

Total Syntheses of Useful Bioactive Compounds

Kuniaki Tatsuta*

Graduate School of Science and Engineering, Waseda University, 5-4-1 Ohkubo, Shinjuku, Tokyo 169-8555, Japan
Fax: (+81) 3-3200-3203; e-mail: tatsuta@mn.waseda.ac.jp

Received July 11, 2000; Accepted September 21, 2000

Abstract: The first total syntheses of a variety of useful bioactive compounds have been accomplished by practically useful strategies. In addition, practically useful intermediates have been developed, analogues of natural products have been prepared, their structure-activity relationships studied, and the large-scale preparations of medically useful compounds established. The target molecules are antibiotics, antifungals, antitumor antibiotics, compounds related to β -lactam antibiotics, enzyme inhibitors, central nervous system-affecting products, non-steroidal progesterone receptor ligands, mussel-attachment inhibitors, and so on.

- 1 Introduction
- 2 Synthesis and Development of Key Intermediates for β -Lactam Antibiotics Using Skeletal Rearrangement
- 3 Practical Syntheses of Carbocyclic Compounds by New Methodologies
- 4 Practical Synthesis Using a Novel Diels-Alder Reaction and/or Tandem Michael-Dieckmann Type Reaction
- 5 Synthetic Organic Analysis of Mode of Action
- 6 Conclusion

1 Introduction

Keywords: antibiotics; bioactivity; carbohydrates; rearrangements; total synthesis

When a stone is thrown into a pond, several waves are produced in succession, gradually spreading until they finally cover the whole pond. The big stone thrown in the natural product synthesis pond was Woodward's reserpine synthesis in 1959. Some waves correspond to Corey's longifolene synthesis in 1981 and Kishi's palytoxin synthesis in 1994, among others.^[1] Syntheses of these types are praised as "art", because they couple

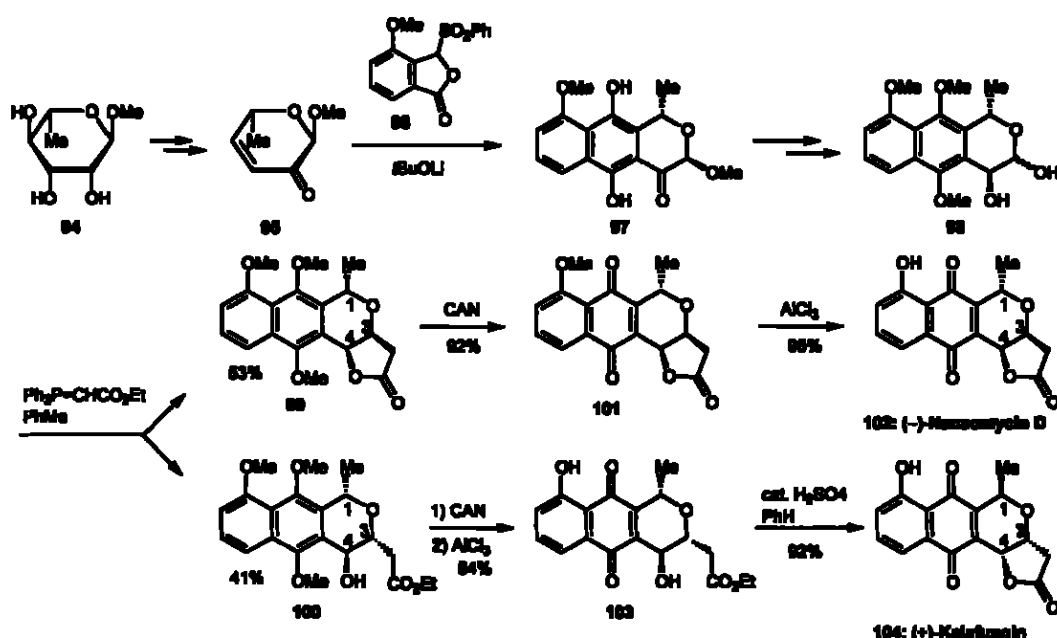
experimental skill with creative ingenuity, often involving the discovery of new reactions, reagents, or catalysts and resulting in a deeper understanding of the chemical processes involved. At the present time, a competent synthetic chemist may be able to synthesize many natural products, even those having a rather complicated structure, by utilizing the tools of modern organic synthesis. Nevertheless, in consideration of the challenge of the 21st Century that chemical processes should have 100% yield with 100% selectivity without waste or toxicity, "art" is called for more than ever. When applied to bioactive compounds, the author is of the opinion that the art of organic synthesis should incorporate some additional features:

- 1) The established synthetic method should be feasible for application to large-scale industrial production.
- 2) The synthetic approach should be amenable to the facile synthesis of analogues and derivatives, so as to find ones that show higher desired bioactivities than the parent natural products, that are less toxic and/or to clarify the structure-activity relationships.
- 3) The developed method should be useful in the elucidation of the biosynthetic mechanism.

In short, one of the most important factors in organic synthesis is "the preparation of useful compounds by practical methods".^[2]

In the present paper, the author would like to present some of his recent efforts to achieve the practical total syntheses of useful bioactive compounds. It is noteworthy that most of optically active compounds have been synthesized efficiently by using carbohydrates as chiral sources so as to allow the determination of absolute structures and the clarification of structure-activity relationships.^[3]

The syntheses of natural products from carbohydrates have been well-known as Hanessian's "chiron approach";^[3] the present article describes syntheses from carbohydrates in which there has been a focus on "practicality" in order to increase their versatility.^[4]



Scheme 9. The first and enantiodivergent total synthesis of (-)-nanaomycin D and (+)-kalafungin

antifungal activities. Remarkably, nanaomycin D (102) and kalafungin (104) are enantiomers with each other, and both antipode systems have been found as major constituents of many kinds of pyranonaphthoquinone antibiotics such as medermycin.^[100] These unique structural features as well as the opportunity to develop synthetic strategies for the construction of more diverse analogues of these interesting antibiotics have prompted intensive investigation into their syntheses.

We have completed the first, enantiospecific total syntheses of nanaomycin D (102), its 4-deoxy analogue, nanaomycin A, as well as their enantiomers, kalafungin (104) and 4-deoxykalafungin from a common optically active intermediate 98 by the "enantiodivergent" strategies (Scheme 9).^[101] The common intermediate 98 is expected to be derived from condensation of 95 with 96.

Methyl α -L-rhamnoside (94) was converted into the stable α,β -unsaturated ketone (95). Condensation of 95 with the lithiated anion of 96 gave the hydroquinone 97, which was treated with dimethyl sulfate followed by stereoselective hydride reduction to afford, after hydrolysis, exclusively 98.

The hemiacetal 98 was submitted to Wittig reaction to give two products as expected: 99 and 100 in 53% and 41% yields. The lactone 99 results from a two-step sequence including the intramolecular Michael cyclization of the intermediate Wittig α,β -unsaturated ester and concomitant lactonization of the resultant 5,4-*cis*-hydroxy ester. The other 5,4-*trans*-hydroxy ester 100 results from the Michael cyclization without lactonization.

The lactone 99 was treated with ammonium cerium(IV) nitrate to give 9-*O*-methylnanaomycin D (101). De-*O*-methylation with aluminium chloride provided (-)-nanaomycin D (102).

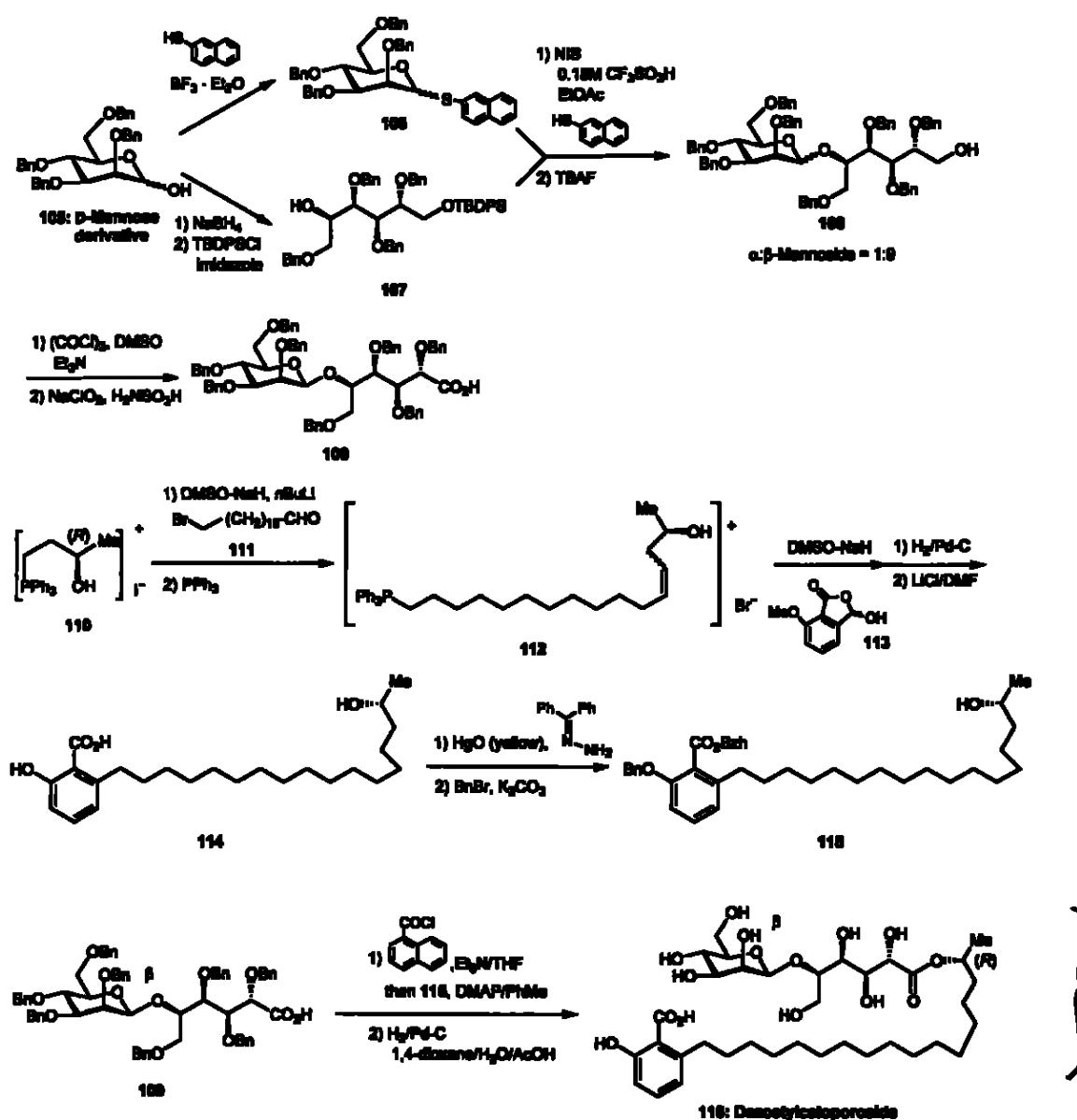
On the other hand, the ester 100 was converted by the aforesaid cerium(IV) oxidative demethylation and de-*O*-methylation into 103. In the final stage, the favored epimerization of the C1 and C4 positions was realized by exposure to sulfuric acid in benzene along with some lactonization, followed by refluxing in toluene to complete the lactonization, affording (+)-kalafungin (104).^[102] The epimerization was reasonably based on the keto-enol tautomerism due to both quinone carbonyl groups.

Hydrogenolysis of nanaomycin D (102) and kalafungin (104) furnished quantitatively their 4-deoxy analogues, nanaomycin A and 4-deoxykalafungin, respectively, which were found to show strong antimicrobial and antifungal activities at almost the same concentrations.^[103]

5 Synthetic Organic Analysis of Mode of Action

5.1 The First Total Synthesis and Development of Deacetylcaloporosides

Deacetylcaloporoside (116) is a novel fungal inhibitor of the binding of [³⁵S]-labelled *tert*-butylbicyclophosphorothionate ([³⁵S]-TBPS) to the GABA_A/benzodiazepine chloride channel receptor complex *in vitro*.



Scheme 10. The first total synthesis of deacetylcaloporoside

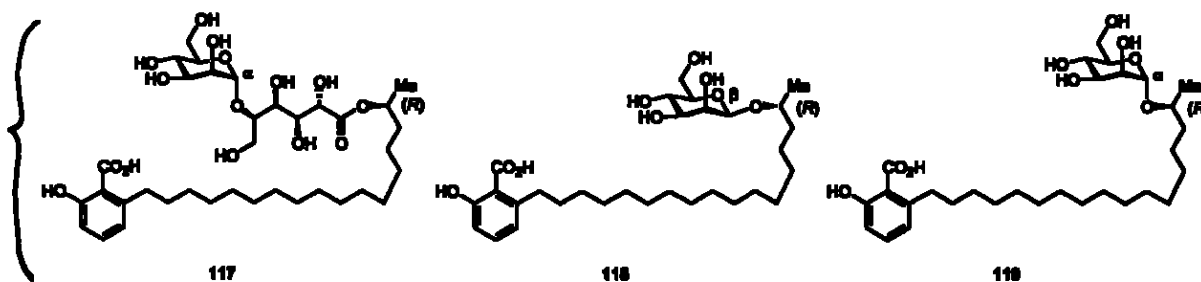


Figure 5. Caloporoside analogues

Adv. Synth. Catal. 2001, 343, 145–150

On the other hand, the analogous caloporoside has been reported to inhibit phospholipase C. It would, therefore, be important to examine the inhibitory activities of their analogs (114 and 116–119) (Scheme 10 and Figure 5).

Structurally, these compounds are salicylic acid derivatives containing the β -mannopyranoside, preparation of which is well-known to be generally difficult. Therefore, the selective β -mannopyranoside formation is a challenging problem.

The first total synthesis of deacetylcaloporoside (116) is based on coupling of a disaccharide-like segment (109) with a hydroxyheptadecyl salicylic acid segment (115).^[31] The segment 109 was synthesized from methyl α -D-mannopyranoside through a common intermediate 105. Methyl α -D-mannopyranoside was transformed to 105, which reacted with 2-naphthalenethiol to afford the 1-thiomannoside 106 as a glycosyl donor on the one hand. On the other hand, NaBH₄ reduction of 105 followed by selective silylation gave the alcohol 107 as a glycosyl acceptor. In the β -D-mannosylation of 107, a large number of methods including glycosyl donors [phenyl-1-thio- and (pyridine-2-yl)-1-thiomannosides, etc.] and solvents used were examined. The best result was realized by using the bulky glycosyl donor 106 and the acceptor 107 in EtOAc with NIS and TFOH, but a very important factor was the addition of 0.2 equivalents of 2-naphthalenethiol to the reaction mixture. This reaction could be explained as follows: both α - and β -thioglycosides 106 give the same intermediate oxocarbenium ion in the first stage. On the one hand, from the α -site of the oxocarbenium ion, the naphthalenethiol and alcohol can approach the anomeric carbon, but the thiol has a much stronger nucleophilicity than the alcohol. Therefore, the α -thioglycoside is reversibly produced. On the other hand, from the β -site, the naphthalenethiol is too bulky to approach the anomeric carbon because of the C2 axial and ring oxygen atoms. Then, the alcohol can approach there to react with the oxocarbenium ion gradually but irreversibly. Finally, the desired β -mannopyranoside is preferentially obtained. Thus, this process gave, after de-O-silylation, the desired β -mannoside 108 as the major product (72%) accompanied by the α -mannoside (8%). Swern oxidation of 108 followed by sodium chlorite oxidation afforded the corresponding carboxylic acid 109.

The other segment 115 was synthesized from the phosphonium salt 110, which was prepared from (*R*)-1,5-butanediol in our laboratories.^[32] The Wittig reaction of 110 with the aldehyde 111 in the presence of DMSO-NaH and *n*BuLi gave the bromo-olefin, which was treated with PPh₃ to give the new phosphonium salt 112. The use of both bases was critical for the complete Wittig reaction. The second Wittig reaction of 112 with the hemiacetal 113 afforded a mixture

Table 1. Inhibitory activities [IC₅₀ (μ M/ml)] of caloporoside analogues in phospholipase C and GABA_A receptor assays

Assays/Compounds	116	117	118	119	114
Phospholipase C	12	12	22	18	18
GABA _A	58	67	10	40	>100

of olefins, which was submitted to catalytic reduction to yield the saturated alcohol, followed by de-O-methylation to give a salicylic acid derivative 114. This was identical with the natural product, dihydromerulinic acid. Benzhydryl esterification of 114 followed by selective benzylation gave the alcohol 115.

The final stage, coupling of the carboxylic acid 109 with the alcohol 115, was accomplished by our mixed anhydride method.^[33] After treatment of 109 with 1-naphthoyl chloride, the resulting mixed anhydride reacted with the alcohol 115 to give the ester. The following hydrogenolysis furnished the desired product 116, which was identical with natural deacetylcaloporoside in all respects, including bioactivities. Similarly, the α -mannoside analogue 117 was obtained from the minor mannoside.

The direct β - and α -mannosides 118 and 119 were synthesized to further understand the structure-activity relationships. The glycosylation of 108 with the chain portion 115 was carried out under the above-mentioned conditions to give, after hydrogenolysis, 118 and 119.^[34]

The inhibitory activities for phospholipase C (rat brain) and the binding of the ligand to the GABA_A/benzodiazepine chloride channel receptor complex (rat brain) were assayed *in vitro* and are summarized in Table 1. All caloporoside analogues 116–119 were found to show significant biological activities and inhibit strongly phospholipase C activities in almost the same values. In the GABA_A receptor ion channel, however, the β -mannoside analogues 116 and 118 showed stronger inhibitory activities of the binding of the ligand than their α -analogues 117 and 119. Remarkably, the intact salicylic chain 114 exhibited strong inhibitory activity against phospholipase C, but no activity against the binding of the ligand in the GABA_A receptor, suggesting that at least the chain portion 114 is essential for the appearance of the phospholipase C inhibitory activities.^[34]

5.3 The First Total Synthesis and Development of *N*-Methyl-D-aspartate Receptor Antagonists, ES-242s

A bioanthracene (–)-ES-242-4 (137) was isolated from the culture broth of *Verticillium* sp. in 1992 as one of eight antagonists for the *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor.^[35] These novel natural products are reported to inhibit the [³H]thienylcyclohexylpiper-

Table 2. Inhibitory activities [IC_{50} ($\mu M/ml$)] of ES-242s against the binding of [^3H]MK-801

Compounds	127	128	150	151
Activities	40	14	>800	0.4

isomers 127, 128, 150 and 151 were determined by their chemical derivation and the X-ray crystallographic analysis of the *O*-benzyl derivative of 150.^[39]

Finally, the structure-activity relationships were disclosed as follows (Table 2).^[40] Two hydroxy groups at C-4 and C-4' in 127 (ES-242-4) and 150 are observed to be far apart, while two hydroxy groups in 128 and 151 are close together. The shorter distance between these two hydroxy groups may be responsible for the stronger inhibitory activities against [^3H]MK-801 binding to the NMDA receptor.^[40] Namely, 128 and 151 showed stronger activities than 127 and 150 suggesting that the appearance of their activities may be attributed to the intramolecular metal chelation formation between their two hydroxy groups.

6 Conclusion

Most of the total syntheses that have been completed in our laboratories are the first ever accomplished. The achievement of successful results in research is, of course, of prime importance. Yet, prior to undertaking research, it is essential that the objectives of the research are clearly understood and defined. Hence, it may be no exaggeration to say that the selection of target molecules decides, above all, the value of the research itself in bioactive compounds synthesis.

In one view, the author believes that the most important is to make utmost efforts towards realizing one's dreams, that is, to synthesize a target molecule by one's own concept and developed strategies. Such efforts will certainly produce the "art" as mentioned in the Introduction, in the reactions and/or products.

Acknowledgements

The author would like to thank all of his coworkers whose names appear in the references for their intellectual contribution and hard work, and he is also grateful to the Advanced Research Institute for Science and Engineering, Waseda University, and the High-Tech Research Center Project of the Ministry of Education, Science, Sports and Culture for the generous support of our program, which was financially supported by a Grant-in-Aid for Specially Promoted Research from the Ministry of Education, Science, Sports and Culture.

References

- [1] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winstinger, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 44–122.
- [2] (a) K. Tatsuta, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* 1987, 55, 970–981; (b) K. Tatsuta, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* 1988, 56, 714–724.
- [3] S. Hanessian, *Acc. Chem. Res.* 1979, 12, 159–165.
- [4] A. Vasella, *Pure Appl. Chem.* 1991, 63, 507–518.
- [5] K. Tatsuta, M. Takahashi, N. Tanaka, K. Chikuchi, *J. Antibiot.* 2000, 53, 1251–1254.
- [6] H. Kumobayashi, T. Miura, N. Sayo, T. Saito, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* 1999, 57, 587–595.
- [7] P. J. Reider, E. J. J. Grabowski, *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 2295–2296.
- [8] K. Tatsuta, S. Miyashita, K. Akimoto, M. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1989, 55, 3354–3356.
- [9] (a) K. Tatsuta, S. Miura, H. Gunji, T. Tamai, R. Yoshida, T. Inagaki, *Tetrahedron Lett.* 1995, 34, 6423–6426; (b) K. Tatsuta, S. Miura, H. Gunji, T. Tamai, R. Yoshida, T. Inagaki, Y. Kurita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1994, 67, 1701–1707.
- [10] A. Miyake, Y. Yoshimura, M. Yamaoka, T. Nishimura, N. Hashimoto, A. Imada, *J. Antibiot.* 1992, 45, 708–720.
- [11] K. Tatsuta, S. Yasuda, K. Kurihara, K. Tanabe, R. Shimizu, T. Okonogi, *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 1459–1462.
- [12] G. Stork, J. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 6181–6182.
- [13] K. Tatsuta, T. Tsuchiya, N. Mikami, S. Umezawa, H. Umezawa, H. Naganawa, *J. Antibiot.* 1974, 27, 579–588.
- [14] S. Mirza, L.-P. Molleynes, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* 1985, 68, 983–998.
- [15] K. Tatsuta, S. Yasuda, N. Araki, M. Takahashi, Y. Kamiya, *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 401–402.
- [16] H. Fukase, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* 1997, 55, 920–925.
- [17] K. Tatsuta, H. Mukai, M. Takahashi, *J. Antibiot.* 2000, 53, 450–456.
- [18] Y. Sugi, S. Mitsui, *Chem. Lett.* 1974, 577–578.
- [19] K. Tatsuta, M. Takahashi, N. Tanaka, *J. Antibiot.* 2000, 53, 88–91.
- [20] K. Tatsuta, M. Takahashi, N. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 1929–1932.
- [21] T. Tamoda, F. Ozaki, N. Shirakata, Y. Tamaoka, H. Yamamoto, S. Ito, *Tetrahedron Lett.* 1998, 37, 2485–2488.
- [22] K. Tatsuta, T. Tamura, T. Mase, *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 1925–1928.
- [23] K. Tatsuta, T. Yoshimoto, H. Gunji, Y. Okado, M. Takahashi, *Chem. Lett.* 2000, 646–647.
- [24] (a) R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* 1965, 6, 561–575; (b) L. H. Conover, K. Butler, J. D. Johnston, J. J. Korst, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 5222–5224.
- [25] H. Muxfeldt, G. Hardmann, F. Kathawala, E. Vedejs, J. B. Mooberry, *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 90, 6554–6556.
- [26] G. Stork, J. J. La Clair, P. Spargo, R. P. Nargund, N. Toth, *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 118, 5504–5505.

Tomado de:

[http://209.85.165.104/search?q=cache:wF-](http://209.85.165.104/search?q=cache:wF-pd2jcr7sJ:www.jovenclub.cu/libros/Libros_2/ciencia3/096/htm/sec_7.htm+inhibidor+fosfolipasa+C%22+y+c%C3%A1ncer&hl=es&ct=clnk&cd=6)

[pd2jcr7sJ:www.jovenclub.cu/libros/Libros_2/ciencia3/096/htm/sec_7.htm+inhibidor+fosfolipasa+C%22+y+c%C3%A1ncer&hl=es&ct=clnk&cd=6](http://209.85.165.104/search?q=cache:wF-pd2jcr7sJ:www.jovenclub.cu/libros/Libros_2/ciencia3/096/htm/sec_7.htm+inhibidor+fosfolipasa+C%22+y+c%C3%A1ncer&hl=es&ct=clnk&cd=6)

"Cáncer y Herencia"

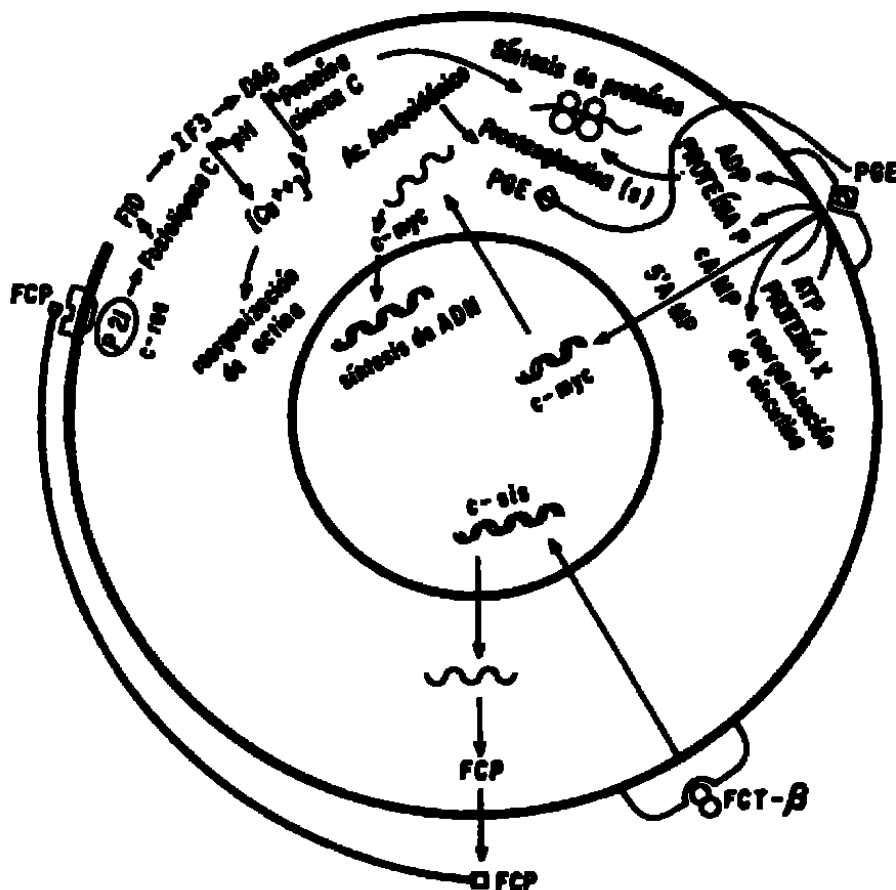


Figura 8. Participación de los factores del crecimiento y productos oncogénicos en la proliferación celular.

En esta figura se puede observar cómo el factor de crecimiento transformante de tipo beta (FCT-β) al unirse a su receptor, activa la expresión del oncogén c-sis, el cual determina la síntesis del factor de crecimiento plaquetario (FCP). Este factor, a su vez, se une a su receptor e induce la activación de la fosfolipasa C, probablemente a través de una proteína G (p-21 codificada por el oncogén ras?). La fosfolipasa rompe al fosfatidil inositol difosfato (PIP2) liberando al inositol trifosfato (IP3) y al diacilglicerol (DAG), lo cual conduce a la activación de la proteína cinasa C, a la formación de ácido araquidónico y prostaglandinas. La prostaglandina E se une a un receptor e induce la síntesis del adenosín monofosfato cíclico y la activación del oncogén myc, todo lo cual provoca la síntesis de proteínas, del ADN y la división celular, junto con la reorganización de las proteínas del citoesqueleto (actina y vinculina), bajo la influencia del incremento del calcio citoplásmico y de la elevación del pH intracelular. Por su parte, el oncogén erb-B determina la síntesis del dominio interno del receptor del factor de crecimiento epidérmico, el cual es regulado por la acción fosforilante de la proteína C inducida por FCP.

Se ha descubierto también que no basta con que se active un oncogén en una célula para que ésta adquiera las características de una célula cancerosa, sino que se requiere por lo menos la participación de dos oncogenes. Así, por ejemplo, ni el oncogén Ela ni el Elb del adenovirus pueden inducir tumorigenicidad por separado, pero actuando juntos provocan la transformación maligna de las células; lo mismo ocurre con los oncogenes celulares ras y myc que por sí solos no son suficientes para inducir tumores, lo que sí ocurre cuando se activan ambos.

124
122

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., Abril 16 de 2007

Abogado
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

ASUNTO	Radicación No.	03 077712
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	5053
	Folios	0

Solicitante: Aventis Pharma Deutschland GmbH

Título de la solicitud: DERIVADOS DE CALOPOROSIDO, PROCEDIMIENTO PARA PREPARARLOS Y USO DE ELLOS

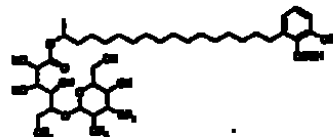
Como resultado del examen de fondo, realizado conforme a lo establecido por el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se notifica el siguiente concepto técnico:

Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 35 – 59 y el capítulo reivindicatorio de los folios 60 – 62 de la solicitud.

Objeto de la invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:



Reivindicaciones 1–7, 11, 12: Compuesto de fórmula I:

Reivindicación 8: Compuesto de fórmula I que puede ser preparado mediante fermentación del microorganismo *Gloeoporus dichrous*

Reivindicaciones 9–10: Procedimiento para preparar un Compuesto de fórmula I caracterizado por fermentación del microorganismo *Gloeoporus dichrous*, una variante ó una mutante

Reivindicación 13: Uso del compuesto

Reivindicación 14: Medicamento que lo contiene

Reivindicación 15: Procedimiento para preparar el medicamento

Reivindicación 16: Microorganismo *Gloeoporus dichrous*

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos útiles para tratar cáncer.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un Compuesto de fórmula I.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC: A61K 31/70, A61P 35/00, C07H 13/06 C07H 15/18.

También se reivindica prioridad de la Solicitud de Patente de Alemania DE 101 11 682.9 de marzo 9 de 2001.

Usos

El artículo 21 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: *"Los productos o procedimientos ya patentados, comprendidos en el estado de la técnica, de conformidad con el artículo 16 de la presente Decisión, no serán objeto de nueva patente, por el simple hecho de atribuirse un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial".*

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *"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".*

El Artículo 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *"Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto pueda ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios."*

De acuerdo con el Art 14 de la D 486 no se puede otorgar patente a usos de las reivindicaciones 11, 12, 13 porque estos no son un producto ni un procedimiento tecnológico.

De otro lado, de acuerdo con el Art 19, se considera que los usos no tienen aplicación industrial porque no se refieren a un tipo de producción ó utilización en ningún tipo de industria.

Además los usos de los Compuestos de fórmula I no pueden ser objeto de nueva patente, aunque el solicitante los considere distintos a los originalmente comprendidos por la patente inicial, porque estos se conocían originalmente en D1 y D2 por la aplicación biológica, consecuencia de su actividad inhibitoria de la fosfolipasa C.

Con respecto a los Art. 28 y 30 de la D 486

El artículo 28 de la Decisión 486 establece: *"La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla."*

El artículo 30 de la Decisión 486 establece: *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción."*

Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple."

Las reivindicaciones 8, 11, 12, no son claras porque mencionan inicialmente un compuesto pero luego no nombra una característica que lo defina de manera inequívoca. Las reivindicaciones deben definir la invención por sus características esenciales, en este caso por medio de la fórmula estructural. Se solicita hacer claridad al respecto.

Determinación del Estado de la Técnica

El artículo 16 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina que establece que "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es marzo 9 de 2001, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	J.Org.Chem. 1998, 63, 3072. Citado en http://www.mp-muelheim.mpg.de/kofo/institut/arbeitsbereiche/fuerstner/pdf/naturstoffchemie.pdf	Chemistry and biological Evaluation of Natural Products	1998
D2	http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/77502008/PDFSTART	Total Syntheses of Useful Bioactive Compounds	Mar 5 de 2001
D3	http://209.85.185.104/search?q=cache:wFpd2cr7eJ:www.lovencub.cu/libros/Libros_2/ciencia3/096/htm/sec_7.htm+inhblid:or+%22fosfolipasa+C%22+y+c%C3%A1ncer&hl=es&ct=clnk&cd=6	Cáncer y Herencia	-

Evaluación de los requisitos de Patentabilidad

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "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".

En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar el cumplimiento de los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

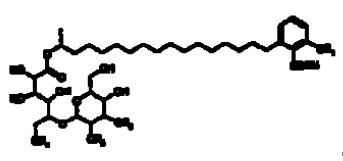
Evaluación de la Novedad

El Art. 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: "Una invención se considerará nueva cuando no esté comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente, o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el Art 40".

El elemento característico de los compuestos reivindicados:

127-25



, es decir el ácido salicílico, el sacárido, la cadena alquil, R1, R2, R3, y R4 = H, estaban divulgados previamente en D2, de manera que esta anterioridad destruye la novedad de los compuestos así conformados. En consecuencia, los medicamentos caracterizados porque los contienen tampoco son nuevos. Ni es nuevo el procedimiento para preparar los medicamentos.

Evaluación del Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *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.*

El documento del Estado de la Técnica más próximo es D2 que enseña caloporósidos y sus análogos y su actividad inhibitoria de la fosfolipasa C (ver folios 120 y 121)

La única diferencia con D2 es que esta solicitud menciona, además; las sustituciones R1, R2, R3 y R4. Pero estas no parecen conceder un efecto técnico inesperado porque estos compuestos siguen siendo inhibidores de fosfolipasa C.

El Problema Técnico planteado en esta solicitud: la necesidad de compuestos útiles para tratar cáncer, se habría resuelto previamente mediante el mismo tipo de compuestos caloporósidos y sus análogos, porque se conocía que son inhibidores de fosfolipasa C. Se considera que las sustituciones R1, R2, R3 y R4 reivindicadas son obvias para un experto en la materia, porque son éteres, cetonas, sales, poco diferentes químicamente, que forman compuestos equivalentes que mantienen el mismo tipo de actividad.

Además, puesto que D2 divulgaba previamente que los análogos de los caloporósidos son inhibidores de fosfolipasa C y D3 que los inhibidores de fosfolipasa C son activos en tratamiento de cáncer, una persona versada en la materia motivada por tales sugerencias llegaría, sin que esto requiriera actividad inventiva, a los compuestos de esta solicitud. De manera que para tal persona sería obvio combinar estos dos documentos. Por lo cual no hay nivel inventivo.

En consecuencia, los medicamentos caracterizados porque los contienen tampoco son inventivos. Ni es inventivo el procedimiento para preparar los medicamentos.

C nclusión

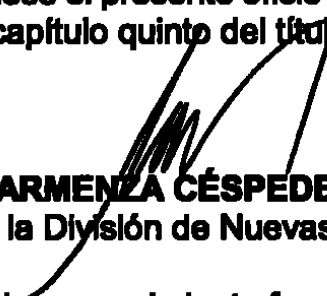
En conclusión, los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Chemistry and biological Evaluation of Natural Products	1 – 7, 8, 11, 12	Nivel inventivo
D2	Total Syntheses of Useful Bioactive Compounds	1 – 7, 8, 11, 12	Nivel inventivo
D3	Cáncer y Herencia	1 – 7, 8, 11, 12	Nivel inventivo

128 128

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si, a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No. 10 de 2001.


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

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

04 Mayo 2007

CONCEPTO TÉCNICO No. 569	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202007
------------------------------------	--

127

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
Nº Radicación	03 077 712	Fecha de presentación	05-09-2003
Nº Prioridad	DE 101 11 682.9	Fecha de Prioridad	09-03-2001

Palabras clave	CALOPOROSIDO		
	Acido salicílico	Disacárido	
	Inhibidor de	Fosfolipasa	Cáncer

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA
A61K 31/70, A61P 35/00, C07H 13/06 C07H 15/18

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES	
Patente Original	WO 02 072110
Otros	WO 02 072110 EP1372670 (A1) US6596694 (B2) US2002193316 (A1) RU2003129888 (A) MXPA03007550 (A) EP1372670 (A0) EE200300433 (A) DE10111682 (A1) CN1499976 (A) CA2439857 (A1) EP1372670 (B1) RU2282634 (C2) ES2242011T (T3)

BASES DE DATOS CONSULTADAS			
OEPM	Epoline	Espacenet	Oficina US

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Documento	Fecha	Relv. Afectadas
WO 02 072110	19 - 09 - 2002	1 - 18

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento de Patentes	Relv. Afectadas	Relevancia
Chemistry and biological Evaluation of Natural Products	1 - 7, 8, 11, 12	Nivel inventivo
Total Syntheses of Useful Bioactive Compounds	1 - 7, 8, 11, 12	Nivel inventivo
Cáncer y Herencia	1 - 7, 8, 11, 12	Nivel inventivo

LITERATURA NO PATENTES		
Documento no Patentes	Relv. Afectadas	Relevancia

Observaciones	

Fecha del examen	Abril 16 de 2007
------------------	------------------