

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-051024- -00010-0000

Fecha 2008-11-14 12:25:17 Dep 2020 NULC/RELACION
na 11 PALENTIA YII Lve 379 PASLNACIONALII
Act 444 RLSPLSTARLQUL Folios 11

Trámite : 011

Evento : 379

Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 04051024
Asunto : SOLICITUD DE PATENTE PARA: "PROCESO PARA LA REACCIÓN
DE ALCALOIDES CON UN DERIVADO DE FÓSFORO"
Solicitante : WASSYL NOWICKY
Clase : A61K 031/675, C07D 455/002, C07F 009/062, C07F 009/564, C07G
005/000
Fecha de Solicitud : Junio 1 del 2004

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 10749 notificado por fijación en lista del 22 de Agosto de 2008.

2. Mediante el Oficio No. 10749 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la siguiente manera:

3. Claridad del capítulo reivindicatorio:

3.1 Con el fin de subsanar la objeción que hizo su Despacho sobre el título, el mismo ha sido modificado a "PROCESO PARA LA REACCIÓN DE ALCALOIDES CON UN DERIVADO DE FÓSFORO".

3.2 Con respecto a la objeción realizada a la descripción de la presente solicitud, mi representada se encuentra en desacuerdo, pues dicho requisito se cumple, tratándose de una

solicitud de patente proporcionando y resumiendo los **aspectos técnicos** de la invención. Al respecto se puede observar en el primer y segundo párrafo de la página 2 de la presente solicitud que los procesos de preparación de los productos de reacción de alcaloides de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1 eran conocidos en el arte previo y por lo tanto, deben ser familiares para una persona versada en el tema, lo que releva la necesidad de explicarlas en extenso. Además, en estos procesos solo se utilizan solventes orgánicos durante el proceso incluyendo una etapa de lavado y de acuerdo al objetivo de la presente invención, es decir **el objetivo técnico específico**, el cual es **el uso de agua para el lavado** de los productos de reacción en cambio de un solvente orgánico pues de acuerdo a lo que se encuentra en la página 2 de la presente solicitud, se considera como una desventaja el uso de solventes orgánicos **porque la conversión de los productos de reacción en sales solubles en agua no es completa y la parte predominante de los productos de reacción permanece insoluble en agua**. Además de lo anterior, en la página 3 en la descripción de la invención se establece que el objeto de la presente invención es proveer un proceso nuevo para la preparación de un producto de los alcaloides con derivados de fósforo, en donde dicho proceso **promueve la conversión de los alcaloides en una forma soluble en agua**. Otra de las ventajas del uso de agua en el lavado se encuentra en el primer párrafo de la página 5, allí se menciona que el agua tiene además un efecto catalítico con relación a los productos de reacción y por ende afecta la estructura y composición del producto obtenido a partir de la síntesis por cuanto es posible convertir 10 a 15 veces la cantidad de producto de reacción en una forma soluble en agua que si se lavara con un solvente orgánico. El lavado con agua convierte el producto de reacción en un estado que facilita sustancialmente la subsiguiente conversión en una forma soluble en agua.

De acuerdo a lo mencionado anteriormente, es claro que en la descripción se muestra de forma clara y completa la materia a ser reivindicada. Además, de acuerdo con los cambios realizados en la nueva reivindicación 1 se entiende de forma clara la **información técnica** (usar agua en cambio de solventes orgánicos) que permite a la persona con conocimiento medio poner en practica la presente invención. Igualmente, se presenta una descripción detallada de **una forma** de llevar acabo la invención, en el Ejemplo 1 de la descripción.

Por todo lo anterior, se debe tener por superada la objeción por falta de claridad y concisión del capítulo descriptivo.

3.3 Para superar la objeción realizada por su Despacho en relación con la falta de claridad de la reivindicación 1 y con fundamento en lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado compuesto por 16 reivindicaciones, en el cual se realizaron los siguientes cambios:

3.3.1 En la nueva reivindicación 1 se borran las expresiones objetadas "una o más" y "por lo menos". Así mismo, esta reivindicación ya no se refiere a múltiples opciones de reacción y se establece y define cuáles son los alcaloides a utilizar. Adicionalmente, en las reivindicaciones dependientes 2 a 11 se mencionan las modalidades preferentes de la invención, las cuales están dadas específicamente por el alcaloide usado en la reacción. Finalmente, se incluye la nueva reivindicación dependiente 12 de acuerdo a lo mencionado en el último párrafo de la página 6.

A pesar de lo anterior, mi representada quiere poner de presente que no esta de acuerdo con respecto a la objeción del término "uno o más", pues este mismo indica de forma clara que se puede usar el o los alcaloides del grupo de 10 alcaloides que pueden ser usados de forma individual o una mezcla de dos o más alcaloides seleccionados de este grupo.

Por otro lado, se cambia la frase *"un derivado de fósforo que contiene por lo menos un grupo aziridina y que es seleccionado de los derivados de fósforo Nos. LV..."* por *"un derivado de fósforo que es seleccionado de los derivados de fósforo Nos. LV..."*, pues la mayoría de los derivados de fósforo que se muestran en la figura 3 contienen dos o más grupos aziridina.

4. Evaluación del nivel inventivo:

Su Despacho enuncia que los documentos D1 (FR-A-2366020) y D2 (GB2110533) afectan el nivel inventivo de la presente invención debido a que para una persona medianamente versada en la materia sería obvio llegar al proceso para la reacción de alcaloides que se reivindica en la presente invención y que por lo tanto, no tendría nivel inventivo.

5. Argumentos en favor del nivel inventivo de la presente invención:

Contrario a lo que enuncia su Despacho queremos destacar lo siguiente:

El documento D1 se refiere a procesos de productos de reacción de alcaloides usando **solventes orgánicos durante la etapa de lavado**. De acuerdo a la afirmación de su Despacho, al decir que la presente invención se diferencia de D1 porque en esta última no se menciona el **lavado con agua con el fin de eliminar el compuesto sulfato de tris(1-aziridinil) fosfina** pero que resultaría obvio para una persona versada en el tema llegar a la presente invención pues el fin de mejorar el producto en su proceso de producción ya era conocido en el estado del arte. Sin embargo, mi representada muestra su desacuerdo al respecto, pues según D1 Thio-TEPA es **una parte esencial** de la reacción que allí se describe (ver Ejemplo 1 de D1). Con respecto a D2, que también se refiere al ácido tiofosfórico derivados triaziridina de los extractos de alcaloides de *Chelidonium majus L.*, se puede ver de forma clara en la página 7, líneas 10-17 que *"se puede probar que no existen grupos etileno libres de Thio-TEPA en la preparación de los productos de reacción producidos del extracto de alcaloides Chelidonium majus L. que reacciona con Thio-TEPA"* y *"se puede derivar de esto que los grupos etileno de Thio-TEPA, los cuales son responsables de su efecto tóxico están bloqueados en la reacción con alcaloides"*. D2 también encierra "sales amidas de alcaloides ácido tiofosfórico" (ver página 5, línea 4). En las figuras 1-17 de D2 se muestran varias estructuras químicas de estos productos de reacción.

Por lo anterior, es claro que ninguno de los autores de D1 o D2 buscaban o debían lavar el subproducto Thio-TEPA por lo tanto no resulta obvio el uso de agua en el lavado que se muestra en la presente solicitud.

Al contrario, en la presente invención se encuentra que los productos de la reacción de la reacción alquilada, es decir, de la reacción entre el o los alcaloides y el derivado de fósforo (Thio-TEPA), era un **producto intermediario** en forma de un complejo, el cual se descompone **cuando se lava con agua**. En la última parte del primer párrafo de la página 7 de la presente invención se dice claramente *"se prefiere particularmente repetir el lavado hasta eliminar por completo el sulfuro de tris(1-aziridinil)fosfina (Thio-TEPA) altamente tóxico del producto de reacción"*.

Por lo tanto, el producto de reacción presente luego de la etapa de lavado con agua está, en relación con los productos de reacción de D1 o D2, libre de Thio-TEPA. Como soporte de lo dicho, se adjuntan resultados experimentales que se obtienen del análisis de la composición de Ukrain® (el producto de reacción que resulta del proceso descrito en el ejemplo 1 de la presente solicitud), en donde se prueba que *"el Thio-TEPA no esta presente en Ukrain®"*.

De acuerdo a lo anterior, al empezar por D1 o D2, una persona versada en el tema no podría ser motivado a modificar el proceso de reacción de alcaloides usando agua en cambio de solventes orgánicos en la etapa de lavado, pues el Thio-TEPA es una parte esencial del producto final de reacción en el estado del arte y por lo tanto no es necesaria su remoción. Por lo mencionado, el proceso que se reivindica en esta solicitud no es obvio y tiene nivel inventivo.

Junto a lo anterior, es bueno llamar la atención en el hecho que D2 se refiere a *"el agua es usada para la **reacción** de alcaloides con derivados de fósforo"*, es completamente erróneo. Pues dicho documento se refiere a un proceso de preparación para los productos la reacción de alcaloides, en donde el **producto final de reacción** (el cual se convierte en su forma soluble en agua, es decir en una sal) puede separarse del solvente orgánico, por ejemplo, con el uso de agua (ver página 5, líneas 18-21). De forma contraria, el producto de reacción de la presente invención se *"convierte en una forma soluble al agua **después del lavado con agua**"* (ver página 5, última línea) y se mantiene de esta forma **insoluble al agua durante la etapa de lavado con agua**.

La etapa de lavado con agua de la presente invención se lleva a cabo para **remover de la fase orgánica** (la cual contiene el producto de reacción) *"el residuo no convertido de sulfuro de tris(1-aziridinil)fosfina presente en exceso después de la reacción"*(página 7, primer párrafo) desde que el tris(1-aziridinil)fosfina se descompone en agua y no para separar el producto de reacción soluble en agua de la fase orgánica.

En conclusión, de acuerdo a los comentarios dichos anteriormente, es claro que el lavado del producto con agua no se deriva de forma obvia de D1, D2 o de la combinación de ambos documentos. Además, en el estado del arte no se encuentra ninguna sugerencia o pista sobre como remover el Thio-TEPA por medio del lavado del producto de reacción con agua, pues el Thio-TEPA es una parte esencial del producto final de la reacción en los documentos del arte previo.

A37
137

CAVELIER

ABOGADOS

Finalmente, mi representada quiere mostrar su desacuerdo con respecto a la afirmación "el proceso para la reacción de alcaloides y el producto obtenido de este es alternativo a los previamente conocidos en el estado del arte", pues de acuerdo con la práctica internacional en materia de patentes *"no es necesario sugerir que la solución técnica es un mejoramiento técnico al estado del arte"* (Ver el Manual de Examen en la EPO, C-IV 11.7.2). Por lo tanto, respetuosamente les solicitamos referirse a la página 4, párrafo 3 que señala: *"como resultado del lavado con agua, ahora es posible simplificar sustancialmente el proceso de preparación dado que ya no es necesario tomar precauciones de seguridad complejas debido al peligro de explosión del éter. En consecuencia, el proceso también se puede llevar a cabo sin problemas a escala industrial"*.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una modificación adicional sea necesaria, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo 45 inciso 2. De la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración.

6. Anexos:

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 16 reivindicaciones.
- Copia de los resultados experimentales del análisis de la composición de Ukrain®
- Formulario para modificaciones.
- Recibo por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.

Bogota,
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

138
138**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: WASSYL NOWICKY Ciudadano Austriaco Dirección: Margaretenstrasse 7, A-1040 Viena, Austria Domicilio: Viena, Austria Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@camyp.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 438.019 TP 31.929
4	Número de expediente: <u>04.051.024</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 16 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a esta solicitud y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.	
6	Comprobante de pago No. <u>08-88,374</u>	Fecha: <u>10 de noviembre de 2008</u>
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$103.000, por concepto de modificaciones. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA: C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la reacción de alcaloides, que comprende los pasos de:

5

a) Preparar un producto de reacción haciendo reaccionar un alcaloide contenido en *Chelidonium majus* L. y seleccionado del grupo que consiste de quelidonina, protopina, estilopina, allocriptopina, homoquelidonina, sanguinarina, quelamidina, quelamina, L-aspartaina y oxiquelidonina, con un derivado de fósforo seleccionado de los derivados de fósforo Nos. LV, LVI, LVII, LVIII, LIX, LX, LXI, LXII, LXIII, LXIV, LXV, LXVI, LXVII, LXVIII, LXIX, LXX, LXXI y LXII en una solución orgánica a la temperatura de ebullición del solvente, y

15

b) Lavar el producto de reacción obtenido en el paso a); caracterizado porque el producto de reacción es lavado con agua.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el alcaloide es quelidonina.

20

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el alcaloide es protopina.

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el alcaloide es estilopina.

25

5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el alcaloide es allocriptopina.

30

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el alcaloide es homoquelidonina.

7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el alcaloide es sanguinarina.

35

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el alcaloide es quelamidina.

141

3.2.S.3 CHARACTERISATION

3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and other Characteristics

The active substance CHELIDONII RADIX SPECIAL LIQUID EXTRACT is a mixture of alkaloids in water soluble form, probably in quaternary form, with the anions sulphate, phosphate and chloride.

A new study to elucidate the composition of these compounds in CHELIDONII RADIX SPECIAL LIQUID EXTRACT and in UKRAIN AMPOULES by HPLC-MS (performed by LAT 2005/2006) could identify the following components:

- > Chelidonium alkaloids in water soluble form (approx. 41 %)
- > chloride (approx. 20 %) deriving from the addition of hydrochloric acid
- > phosphate, sulphate
- > residues of ethanolamine

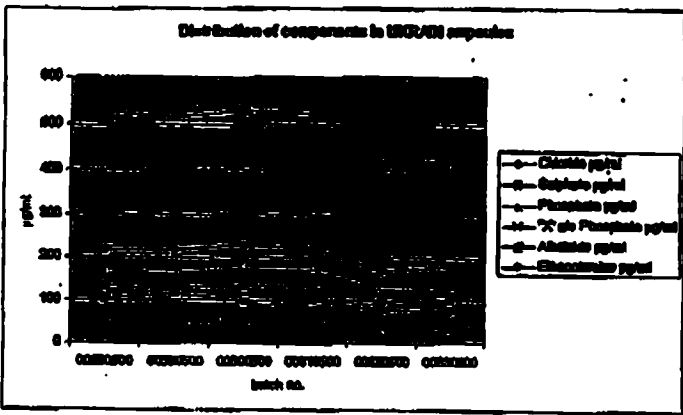
Thioprop is not contained in UKRAIN AMPOULES or CHELIDONII RADIX SPECIAL LIQUID EXTRACT. Please refer to Figure 1 and Figure 2

The reproducible content of the special extract (alkaloids and anions) was determined by the study results of 6 batches UKRAIN AMPOULES containing the special extract dissolved.

Table 1 Overview of components in 6 batches UKRAIN AMPOULES

Batch no.	Chloride	Sulphate	Phosphate	PO ₄ as Phosphate	Alkaloids	Ethanolamine
	µg/ml	µg/ml	µg/ml	µg/ml	µg/ml	µg/ml
00580500	218	133	171	48	529	101.4
00590500	219	127	168	47	614	114.7
00600600	229	133	178	48	531	96.8
00610600	223	131	172	48	624	98.5
00620600	168	85	129	38	435	75.9
00630600	179	101	131	36	425	74.4

Figure 1 Overview of components in 6 batches UKRAIN AMPOULES



Date of Documentation: 28 th April 2006	File Name: CTD_Ukrain_Ampoules_8.3_2006	prepared by LAT
CTD-Version Number: 2.0	Section: 3.2.S.3: Characterisation 3.2.S.3.1: Elucidation of structure and other Characteristics	
Responsible: KMV/JW	Prepared / Updated by: KMV	Page: 2

D3

143



US005981512A

United States Patent [19]

Nowicky

[11] Patent Number: 5,981,512

[45] Date of Patent: Nov. 9, 1999

[54] MEANS FOR TREATING RADIATION INJURIES

[76] Inventor: Wassył Nowicky, 7 Margaretenstrasse, A-1040 Vienna, Austria

[21] Appl. No.: 08/981,128

[22] PCT Filed: May 30, 1996

[86] PCT No.: PCT/AT96/00099

§ 371 Date: Mar. 17, 1998

§ 102(c) Date: Mar. 17, 1998

[87] PCT Pub. No.: WO96/38154

PCT Pub. Date: Dec. 5, 1996

[30] Foreign Application Priority Data

Jun. 1, 1995 [AT] Austria 936/95

[51] Int. Cl.⁶ A61K 31/675

[52] U.S. Cl. 514/81

[58] Field of Search 514/81

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,735,945 4/1988 Sakamoto 514/279
4,970,212 11/1990 Nowicky 514/279

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

354644 1/1980 Austria .
377988 5/1985 Austria .
326627 8/1989 European Pat. Off. .
2366020 6/1977 France .
2110533 6/1983 United Kingdom .
8300486 2/1983 WIPO .

OTHER PUBLICATIONS

Journal of Cellular Biochemistry, Supplement 11A (1987)
UCLA Symposia on Molecular & Cellular Biology.
(Abstracts) Nowicky, J.W., "Tumor Progression and Metastasis," p. 101.

Nowicky, J.W., et al. "Evaluation of Clinical Studies of Ukrain in Cancer Patients." Journal of Chemotherapy, Supp. to N. 4, vol. 3, (1991) pp. 522-524.

Nowicky, J.W., et al. "Evaluation of Thiophosphoric Acid Alkaloid Derivatives from Chelidonium Majus L. ("Ukrain") as an Immunostimulant in Patients with Various Carcinomas." Drugs under experimental and clinical Research, No. 1, vol. XVII. (1991) pp. 139-143.

Musianowycz, J. et al. "Clinical Studies of Ukrain in Terminal Cancer Patients (Phase II)." Drugs under experimental and clinical Research, Supp. to vol. XVIII, (1992) pp. 45-50.

Nowicky, J. W., et al. "Ukrain both as an Anti Cancer and Immunoregulatory Agent." Drugs under experimental and clinical Research, Supp. to vol. XVIII, (1992) pp. 51-54.

Jagiello-Wojtowicz, E. et al, "Effect on Single . . .", Drugs Under Experimental and Clinical Research, vol. 18, 1992, pp. 85-87.

Jagiello-Wojtowicz, E. et al, "Effect on Prolonged . . .", Drugs Under Experimental and Clinical Research, vol. 18, 1992, pp. 89-91.

Nowicky, J., et al., "Ukrain" *Drugs of the Future*, vol. 20, No. 11, Nov. 1995 pp. 1207-1208.

Hinton, T., "Folias absorption of resuspended 137Cs relative to other pathways of plant contamination" *Journal of Environmental Radioactivity*, vol. 30, No. 1, 1996.

Chem. Abstr. 105,60 797 m (relating to CA 1 191 837) CA 105: 60797m (1986).

S. Simeon et al., *Pharmazie* 44 (1989) 11.9, pp. 593-597, Tab. 1-3.

Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 4 ed., Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 3. vol. 1972, pp. 835-841) and 6 vol., Part B (1979), pp. 265-269.

Resch, H. et al., "Estimated Long-Term Effect . . .", *Calcif Tissue Int.* (1989) 45:209-213.

Resch, H. et al., "Effects of One Year Hormone . . ." *Acta Endocrinologica*, 1990, 123, 7 sheets.

Kleinrock, Z. et al., "Some Pharmacological Properties . . ." *Drugs Under Experimental and Clinical Research*, vol. 18, 1992, pp. 93-96.

Primary Examiner—Phyllis G. Spivack
Attorney, Agent, or Firm—Ladas & Parry

[57] ABSTRACT

There is disclosed the use of phosphorus derivatives of alkaloids of formula (I), as disclosed herein, for the treatment or prevention of radiation injuries.

4 Claims, No Drawings

1

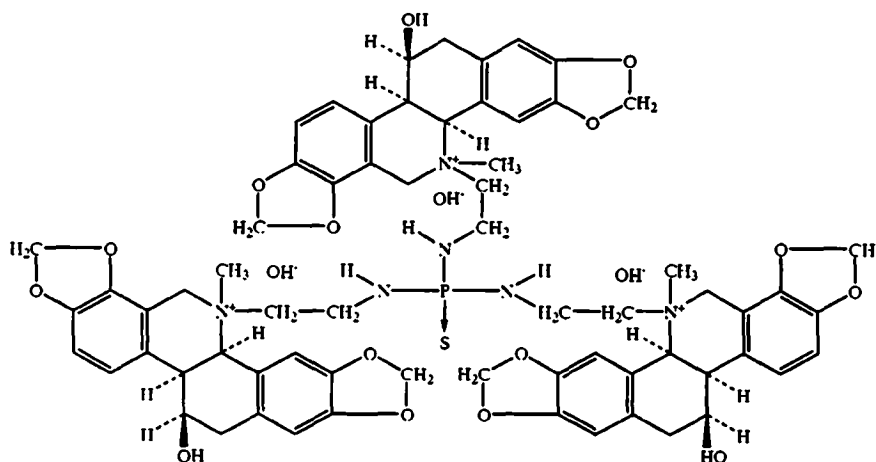
MEANS FOR TREATING RADIATION INJURIES

This application is PCT application AT96/00099 filed on May 30, 1996 which designated the U.S.

The present invention relates to the use of phosphorus derivatives of alkaloids for the preparation of a medicament for treating radiation injuries.

Austrian patent 377 988 and Austrian patent 354 644 describe methods for the preparation of new phosphorus derivatives of alkaloids and of new salts of alkaloid derivatives of thiophosphoric acid, respectively. Such compounds have a pharmacologic activity and can be used as cytostatic agents.

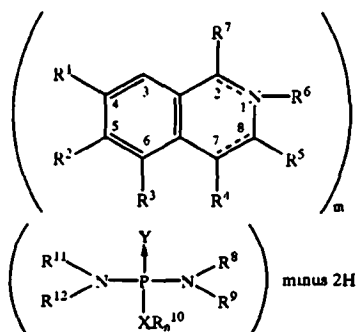
Compound



is disclosed in AT 377988 in Example 1.

Surprisingly, it has now been found that the phosphorus derivatives of alkaloids, disclosed in Austrian patent 377 988 and Austrian patent 354 644, respectively, can be used for the preparation of medicaments for the treatment of radiation injuries as well as for the prevention of radiation injuries expected on account of radiation exposures.

Methods for the preparation of phosphorus derivatives of alkaloids of the general formula (I)



wherein m and $n=1, 2$ or 3 ; R^1, R^2 and R^3 are each independently H or methoxy, wherein R^1 and R^2 , or R^2 and R^3 together also may represent a methylene dioxy group;

R^4 and R^5 , together with the C atoms, to which they are attached, form an optionally totally or partially hydroge-

2

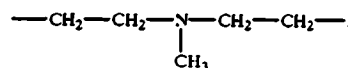
nated phenyl or naphthyl group, which in turn may be substituted by methoxy, hydroxy or dioxymethyl, wherein R^7 is H or $=O$ or an equal ring system bonded via a $-CH_2-CO-CH_2-$ chain, R^6 is $-CH_3$, and double bonds may be present in positions 1, 2 and/or 7, 8; or

R^6 and R^7 together with the C and N atoms, to which they are attached, form an optionally hydrogenated benzo or naphtho ring system, which in turn may be substituted by methoxy, oxo, methyl or dioxymethyl groups, wherein the C-N bond in positions 1, 2 may be missing, and R^4 and R^5 are H;

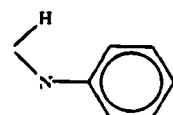
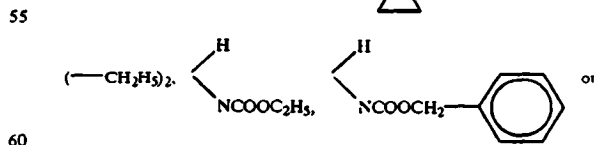
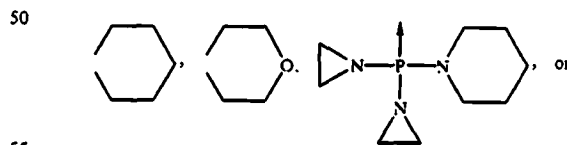
$R^{10}=2H, -CH_2-CH_2-, H$ or $-CH_2-CH_2Cl$;

$X=O$ or N ;

R^8+R^9 and $R^{11}+R^{12}$ are $-CH_2-CH_2-$ and, if $Y=S$, $X=N$ and $n=2$, R^{11} and R^{12} are $-CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-O-CH_2-$ or

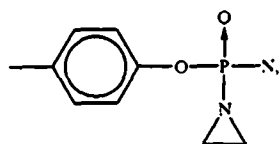


(I) if $Y=S, X=N, n=2, R^2$ and R^3 represent $-CH_2-CH_2-$.

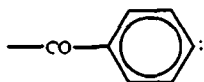


3

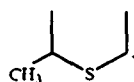
if Y=S, X=O, n=1, R³ is



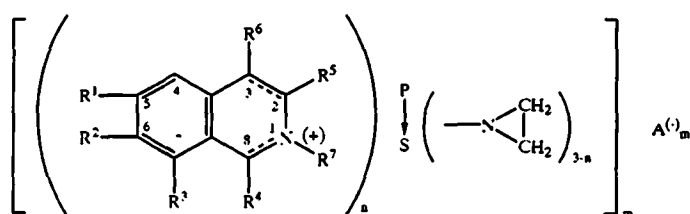
if Y=O, X=N, n=1, R³ is



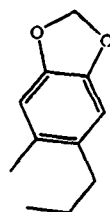
if Y=O, X=N, n=2, R¹¹ and R¹² are



and if Y=O, X=O, n=1, R¹¹ and R¹² are each —CH₂—CH₂—Cl, R¹⁰ is H₂ and R¹¹+R¹² are —CH₂—CH₂— or —CH₂—CH₂—CH₂—, if Y=S, X=N, R³ is —CH₂—CH₂—, as well as their salts with pharmaceutically compatible acids, are known from Austrian patent 377 988; the preparation of alkaloid derivatives of thiophosphoric acid of the general formula

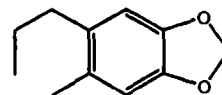


wherein n is 1, 2 or 3; m represents 1, 2 or 3; R¹, R² and R³ each independently are hydrogen or methoxy, wherein R¹ and R² or R² and R³ together also may represent a methylene dioxy group; R⁴ is hydrogen, hydroxy or methyl; and, if R⁶ is hydrogen, R⁵ and R⁷ together form the group



or, if R⁷ represents a methyl group, the groups R⁵ and R⁶ represent the group

4



and in positions 1, 8 and/or 2, 3 there may be a double bond; and A is a monovalent or the equivalent portion of a polyvalent anion, is disclosed in Austrian patent 354 644

According to a particularly preferred embodiment of the present invention, the reaction product of the alkaloids of *Chelidonium majus* L. with thiophosphoric acid triaziridine is used for the preparation of a medicament for the treatment or prevention in case of radiation injuries.

For reasons of simplicity, this reaction product will be named "Ukrain" in the following.

The surprising effect of Ukrain in the treatment or prevention of radiation injuries will be demonstrated in the following by way of a case description.

The following alkaloid components have proved to be especially suitable: coptisin, stylopin, berberin, protopin, allo-kryptopin, spartein, corysamin, chelidimerin, oxysanguinarin, sanguinarin, dihydroxysanguinarin, chelidonin, homochelidonin, methoxychelidonin, chelerythrin, chelilutin, winblastin, colchicin, cholchicein, and desacetyl-N-methyl-colchicin.

The following are particularly useful as phosphorous compounds for the conversion in accordance with the invention:

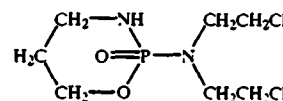
(I)

45

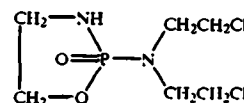
55

60

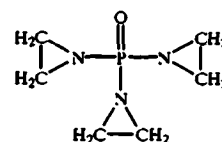
65



(XXXIX)



(XI)



(LIV)

deregulation of the immune system. It has been known that a strong radiation exposure of the organism leads to a variety of similar symptoms.

Description of Cases

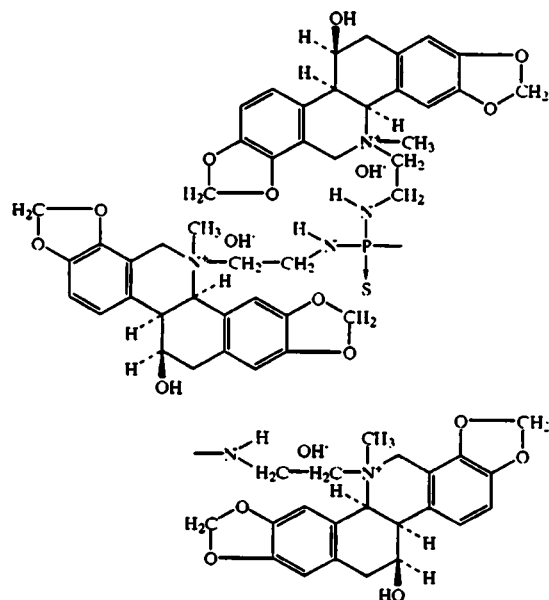
1. N.N., female, 8 years old, born in Kiev, 6 months after the reactor accident- Normal birth procedure; retarded general development; slow weight increase despite optimum food supply. Blood count still within the standard, increased blood sedimentation (16/38), ailing. In 1994, a treatment with Ukrain, 5 ml of Ukrain administered orally every third day together with the main meal, 10 times, has been prescribed. Noticeable improvement of the general condition, blood sedimentation within the standard.
2. K.K., male, 11 years old, lives in the vicinity of Kiev. At the age of 3, noticeable deterioration of the general condition. Iodine 131 damage of the thyroid gland is diagnosed, "2nd degree" Toxoplasmosis antibodies in the serum. A therapy somewhat improves his general condition, and the toxoplasmosis antigen titer decreases. Ukrain, 5 ml, orally administered every second day, noticeably improves the patient's general condition, after 2 series of 10 ampoules each, with a pause of 20 days in between. A scintillogram of the thyroid gland shows only little deviation from the standard any more.
3. L.L., male, 7 years old, "post-Chernobyl child"; 2nd degree alteration of the thyroidea, uncontrollable *Giardia lamblia* infection with signs of a general immune deficiency with recurrent commonplace infections. After treatment with 10 times 5 ml of Ukrain, i.m, rapid improvement of the general state of health. After the treatment, the Lambliasis is no longer detectable. Thyroid gland values at the edge of the standard.

The medicaments produced according to the invention preferably consist of an aqueous solution of the utilized alkaloid phosphorus derivatives or the salts thereof, optionally in combination with further auxiliary agents known per se. The administration of the medicament according to the invention is preferably by injection, e.g. intraperitoneally, intramuscularly or intravenously, the dosage varying with the respective case and being correlated with the severity of the illness to be treated as well as with the patient's condition.

It is within the knowledge of the medical doctor treating the patient to determine the suitable dose in each case.

I claim:

1. A method for preventing damage caused by radiation exposure comprising administering to a mammal who will be exposed to radiation or treating damage caused by radiation exposure comprising administering to a patient in need of such treatment an alkaloid derivative of thiophosphoric acid of formula,



2. A method according to claim 1 wherein the mammal is a human.

3. A method for preventing damage caused by radiation exposure comprising administering to a mammal who will be exposed to radiation or treating damage caused by radiation exposure comprising administering to a patient in need of such treatment the reaction product of the alkaloids of *Chelidonium majus* L. with thiosphosphoric acid triaziride.

4. A method according to claim 3 wherein the mammal is a human.

* * * * *

[54] **THIOPHOSPHAMIDE DERIVATIVES OF ISOQUINOLINE ALKALOIDS, METHOD OF PRODUCING AND APPLICATION THEREOF**

[76] Inventors: **Nikolai Mikhailovich Turkevich**, ulitsa Khasanskaya, 8, kv. 7; **Maria Stepanovna Olievskaya**, ulitsa Mironjuka, 44; **Julia Maximovna Pashkevich**, ulitsa Vishenskogo, 11, kv. 5; **Anatoly Ivanovich Potopalsky**, prospekt Lenina, 35, kv. 5; **Vasily Mikhailovich Novitsky**, ulitsa Verkhovinskaya, 7, kv. 1, all of Lvov, U.S.S.R.

[22] Filed: **June 20, 1972**

[21] Appl. No.: **264,482**

Related U.S. Application Data

[62] Division of Ser. No. 45,266, June 10, 1970, abandoned.

[30] **Foreign Application Priority Data**

June 16, 1969 U.S.S.R. 1330542

[52] U.S. Cl. **260/283 P, 260/239 EP, 424/258**

[51] Int. Cl. **C07d 39/00**

[58] Field of Search **260/283 P, 289 A, 239 EP**

[56] **References Cited**

UNITED STATES PATENTS

2,663,705	12/1953	Parker.....	260/288 R
2,672,459	3/1954	Kuh.....	260/239 EP
3,150,149	9/1964	Uhlenbroek.....	260/310
3,446,812	5/1969	Seeger.....	260/288 R
3,538,080	11/1970	Ham.....	260/239 EP

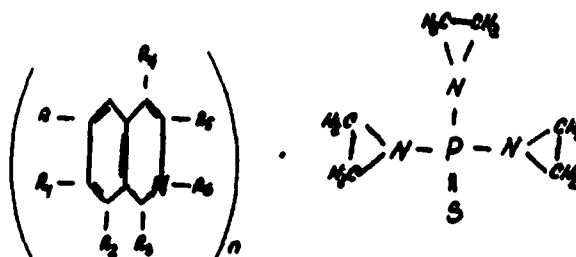
OTHER PUBLICATIONS

Turkevich et al., Chem. Abstr. Vol. 75, Col. 49393t (1971) abstracting German, 2,028,330.

Primary Examiner—Donald G. Daus
Attorney, Agent, or Firm—Holman & Stern

[57] **ABSTRACT**

The present invention relates to novel new compounds which comprise thiophosphoamide are thiophosphamide derivatives of isoquinoline alkaloids having the general formula:



R₁=H; OH; CH₃; R₄ + R₅ and R₆ + R₈ = H₂; substituted naphthalene ring, or wherein R₄ may be is absent, and wherein n ranges fro 1 to 3, and to a method of producing these compounds, as well as the application thereof.

The method of producing the said compounds comprises reacting thiophosphamide with an separate isoquinoline alkaloid or with a mixture of said alkaloids in an organic solvent at the boiling point thereof. The resulting target product is isolated.

Said compounds feature pharmacological activity and finds application in medicine as preparation for treating malignant tumors.

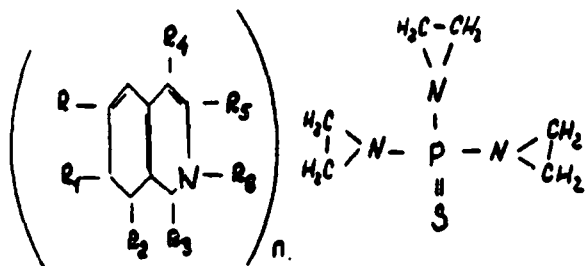
3 Claims, No Drawings

THIOPHOSPHAMIDE DERIVATIVES OF ISOQUINOLINE ALKALOIDS, METHOD OF PRODUCING AND APPLICATION THEREOF

This is a divisional, of application Ser. No. 45,266, filed June 10, 1970, now abandoned.

The present invention relates to new compounds which are thiophosphoramide derivatives of isoquinoline alkaloids, and to a method of their production and their application.

Said new compounds, according to the invention, have the following general formula:



$R_1 = H; OH; CH_3$; $R_4 + R_5$ and $R_6 + R_6 = H_2$; substituted naphthalene ring, or R_6 maybe absent; and n ranges from 1 to 3.

The present new compounds are fine-crystalline powders of yellowish or light brown colour; they are readily soluble in dimethyl sulphoxide, dimethyl formamide, chloroform and other organic solvents, and slightly soluble in water.

The new compounds feature pharmacological activity and are applicable in medicine as preparations for treating malignant tumors; they also can find application as chemical hybridization mutagens for agricultural plants and as pesticides and insecticides for microorganisms.

The most active substances of the above specified class of compounds are di-[ethylenimido]-N-berberinoethylamide of thiophosphoramide acid, tri-[N-sanguinarino]-ethylamide of thiophosphoric acid, and thiophosphamide derivatives of isoquinoline alkaloids extracted from *Chelidonium majus* L.

According to the invention, di-[ethylenimido]-N-berberinol-ethylamide of thiophosphoric acid, tri-[N-sanguinarinol]-ethylamide of thiophosphoric acid and thiophosphoramide derivatives of isoquinoline alkaloids from *Chelidonium majus* L are used as the active principles in medicinal preparations for treating malignant tumors. Said preparations are used in treating tumors of the thoracic gland, ovary, uterine neck, urinary bladder, prostate, larynx, oesophagus, and anatomical localizations. The mechanism of their action resides in the fact that they exert influence in the intimate mechanisms of cyto-metabolism, which are responsible for disturbances in the synthesis of nucleic acids, and which influences a greater manifestation of the aerobic respiration phase.

In experiments on rats and mice having tumors which differ with respect to the histologic structure and origin thereof, i.e., (Guerin's carcinoma, Walker's carcinosarcoma, Crocker' sarcoma, haematoma PC-1, ascitic carcinoma of ovaries strain O π), all of the above-cited preparations cause complete resolution of the above of tumors in the majority of test animals, with the exception of the O π strain. At the same time, there are certain differences in the spectrum of the antitumor effect. Thus, for example, di-[ethylenimido]-N-berberinoethylamide of thiophosphoric acid and tri-[N-sanguinarinol]-ethylamide of thiophosphoric acid employed in doses of adequate toxicity feature a more pronounced effect with respect to the experimental tumors of the liver, which fact is associated with a certain selective alkaloid action comprised in said compounds on the hepatic tissue.

A distinctive feature of the antitumor effects of the new preparations is the absence of the latent period, which results in a manifest action after first injections, this being a special importance when treating intensively growing tumors and thus precluding the development of drug resistance in the tumor cells. The manifestation of the antitumor effect of the new compounds sharply differs from that of the starting compounds, that is, of the isoquinoline alkaloids and thiophosphoramide. Thus, for example, the sum of the alkaloids of *Chelidonium majus* causes only 25.7 percent inhibition of the growth of the Guerin's carcinoma and 28.5 percent inhibition of the ascitic carcinoma in rats of the O π strain, and the thiophosphoramide causes 97 and 37 percent inhibition respectively (in case of a sharply pronounced leucopenia). The application of the new preparation causes on inhibition in the same kind of tumors on the order of 98 and 60 percent, respectively.

In contradistinction to the majority of the now-existing antitumor preparations, the said new preparations, even in maximum tolerance doses, have no depressive effect on haematopoiesis, and therefore they can be used in combination with other antitumor preparations, as well as with beam therapy techniques. Said new preparations feature a lower toxicity than the initial compounds. the LD₅₀ of thiophosphoramide is 3-10 mg/kg, that of the berberine alkaloid is 21 mg/kg, and the LD₅₀ of the product of their interaction, when administered by intraabdominal injection, is 34.2 mg/kg for mice and 33 mg/kg for rats. The LD₅₀ of the product of interaction of thiophosphoramide with sanguinarine is 21 mg/kg, and that of the thiophosphoramide derivatives of the isoquinoline alkaloids of *Chelidonium majus* is 227.1 mg/kg and 302.1 mg/kg respectively.

The action of the preparation, viz., of the thiophosphamide derivatives of the isoquinoline alkaloids of *Chelidonium majus*, was clinically tested in about 300 patients. The preparation was applied in treating tumors of the thoracic gland, ovaries, uterine neck, urinary bladder, prostate, larynx, oesophagus, and other anatomical localizations. A noticeable antitumor effect (resolving of the main tumor and metastatic nodes) was observed in 35-45 percent of the patients with far gone forms of the process in the III-IV stage.

The preparation was administered by intramuscular injections in doses increasing from 0.25 to 1 mg/kg, and also in the forms of ointments and suppositories.

The course of treatment consisted of 15-20 intramuscular injections at 48 hour intervals. After a month

break a second course of treatment was prescribed, and then after 3, 6 and 12 months, courses of treatment were prescribed for precluding cases of recidivation.

According to the invention, the medicinal preparations comprise an active principle in combination with a diluent. It is preferable to use a diluent of the following composition (in parts by weight): water, 1.5; polyethylene glycol with M.W. of 400, 1.5; and dimethyl sulphoxide, 2. It is expedient that the content of the active principle in the solution be 0.3-0.5 wt. percent.

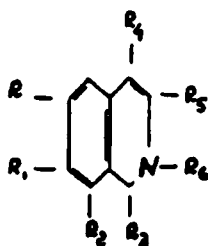
The medicinal preparation may also comprise the active principle in combination with an ointment base. As the ointment base medicinal vaseline and anhydrous lanoline may be used with the addition of a diluent having the following composition (in parts by weight): water, 1.5; polyethylene glycol with a M.W. of 400, 1.5; and dimethyl sulphoxide, 2. It is expedient that the content of the active principle in the ointments should be from 0.3-0.5 wt percent. It is likewise recommendable to use a medicinal preparation which comprises the active principle in combination with a pharmaceutical base as suppositories. As the base for the suppositories use may be made of cacao oil and anhydrous lanoline with the addition having a diluent of the following composition (in parts by weight): water, 1.5; polyethylene glycol, M.W. 400, 1.5; dimethyl sulphoxide, 2. It is preferable to employ suppositories containing from 0.03 to 0.05 wt. percent of the active principle.

Said medicinal preparations are contraindicated in such cases as in the terminal stages of the illness, grave

troubles in the kidneys, having renal insufficiency phenomena, grave troubles in the cardiovascular system having cardiac insufficiency phenomena.

Said medicinal preparations do not lose their activity when stored for as long as 2 years under low temperature conditions in premises protected from incident light.

According to the invention, the said new compounds, that is, thiophosphoramidate derivatives of isoquinoline alkaloids, are produced by reacting thiophosphoramidate with separate alkaloids of the isoquinoline series having the following general formula:



as the boiling point thereof, with subsequent isolation of the target product.

In order to increase the yield of the target product, the use of benzene, chloroform or dioxane as organic solvents is most expedient.

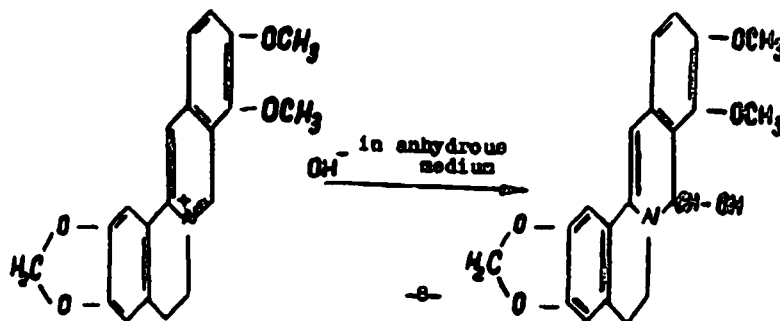
When producing di-[ethyleneimido]-N-berberinoethylamide of thiophosphoric acid, the thiophosphoramidate is reacted with berberine in dioxane at the boiling point of the latter, with the subsequent isolation of the target product.

When producing tri-[N-sanguinarinol]-ethylamide of thiophosphoric acid, the thiophosphoramidate thiophosphoramidate is reacted with sanguinarine in benzene at the boiling point of the latter, with a subsequent isolation of the target product.

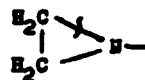
The present method is effected as follows.

The starting compounds, that is thiophosphoramidate alkaloids of the isoquinoline series, either above, or mixtures thereof, are interreacted in an organic solvent medium at the boiling point of the latter. The ethylene imine cycles of the thiophosphoramidate are broken in order to form the target products.

Alkaloids, belonging to the group of quaternary ammonium bases (such as berberine, sanguinarine, oxy-sanguinarine, coptisine, and the like), behave as amino alcohols, since the process is carried out in an anhydrous medium. These alkaloids in the anhydrous state are known to be amino alcohols. Thus, for example, an alkaloid such as berberine is termed berberinol in an anhydrous medium, features the following structure:



In the course of interaction, said alkaloids, behaving as amino alcohols, cause aminolysis of the thiophosphoramidate thiophosphoramidate, that is, breaking of the ethylene imine rings which may be represented as



with the formation of intraionic compounds



The target products obtained by the interaction reaction are isolated by distilling-off the solvent from the reaction mixture, by washing-off the unreacted starting materials and recrystallization of the target product. When the target product is to be produced by reacting thiophosphoramidate with a mixture of the alkaloids of *Chelidonium majus*, the solvent is distilled from the reaction mixture, the residue washed to remove the unre-

151
151

3,865,830

5

For the better understanding of the present invention given hereinbelow are examples illustrating the realization of the present method of producing thiophosphoramidate derivatives of isoquinoline alkaloids.

EXAMPLE 1

7.15 millimols of sanguinarine (M.P. 267°C.) and 14.27 millimols of thiophosphoramidate are dissolved in 700 ml of benzene, and the mixture is refluxed in a flask for 2 hours. The resulting mixture is decolorized with activated charcoal and the solvent is distilled off. The dry residue is thoroughly washed with ether to remove the unreacted starting materials. 1.5 g of tri-[N-sanguinarino]-ethylamide of thiophosphoric acid are obtained, which is a yellowish crystalline substance, and soluble in benzene, chloroform, dimethyl formamide and dichloroethane, sparingly soluble in water, soluble in 10 percent hydrochloric acid when heated, and insoluble in methanol and ether. The yield is 50.8 wt. percent of theory.

The M.P. (in a mixture of chloroform and methanol) is 189°-191°C. Absorption peaks: 238, 338 and 407 mμ.

$C_{28}H_{37}N_6O_{15}PS$. Calcd., in percent: S, 2.59; N, 6.79; P, 2.50; C, 64.07; H, 6.64.
Found, in percent: S, 2.70; 2.72; N, 6.82; 6.90; P, 2.45; 2.62; C, 63.80; 63.87; H, 4.60; 4.71.

EXAMPLE 2

8.86 millimols of berberine (base) and 13.5 millimols of thiophosphoramidate are refluxed in a flask in 600 ml of anhydrous dioxane for 2 hours. The resulting mixture is decolorized with activated charcoal and the solvent is distilled off under a vacuum of 10 mm Hg. The dry residue is washed with ether and chloroform, with 3.3 g. of di-[ethyleneimido]-N-berberinoethylamide of thiophosphoric acid being thus obtained, which is a dark yellow crystalline substance, soluble in hot hydrochloric acid, and sparingly soluble in conventional organic solvents. The yield is 97 wt. percent of theory. M.P. (in a mixture of benzene and dimethyl sulfoxide) is 135°C.

$C_{28}H_{31}N_4O_5PS$. Calcd. (in percent) S, 5.91; N, 10.37; P, 10.33; C, 57.55; H, 5.76.
Found (in percent): S, 5.90; 5.79; N, 10.52; 10.54; P, 10.41; 10.39; C, 57.40; H, 5.84.
Absorption peaks: 231; 282; and 373 mμ.

6

EXAMPLE 3

3.5 g of alkaloids obtained from an aqueous extract of *Chelidonium majus L* (average mole 331) and 3.8 g. (20.1 millimols of thiophosphoramidate are dissolved in 60 ml of chloroform and refluxed in a flask for 2 hours. The resulting product is decolorized with activated charcoal and the solvent distilled off. The dry residue is thoroughly washed with ether to remove the unreacted starting materials. 1.45 g of the desired product are obtained, which is a light brown substance, which is soluble in chloroform, dimethyl sulphoxide and dimethyl formamide, sparingly soluble in dichloroethane, dioxane and methanol, and insoluble in water and ether. The yield is 34.5 wt. percent.

Approximate average molecular weight is 1120.

Calcd (in percent): S, 2.86; N, 7.50.

Found (in percent): S, 2.82; N, 7.60.

Absorption peak: 284 mμ.

EXAMPLE 4.

The process of interaction is carried out as described in Example 3, with benzene being used as the organic solvent.

The yield of the target product is 35 wt. percent.

Approximate average molecular weight is 1180.

Calcd (in percent): S, 2.72; N, 7.12.

Found (in percent): S, 2.64; 2.62; N, 7.30; 7.25.

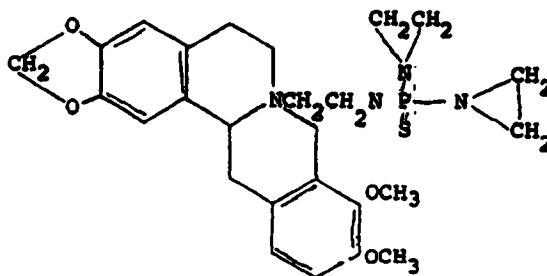
Absorption peaks: 271; and 375 mμ.

What is claimed is:

1. A method 9, wherein triethylenethiophosphoramidate is reacted with berberine in dioxane at the boiling point of the latter, with a subsequent isolation of the formed di-[ethyleneimido]-N-berberinoethylamide of thiophosphoric acid.

2. A method as claimed in claim 1, wherein benzene, chloroform or dioxane is used as the organic solvent.

3. A compound of the structure:



* * * * *

- Reivindicaciones 1 a 16: Un proceso para la reacción de alcaloides, que comprende los pasos:
 - a. Reacción uno o más alcaloides contenidos en *Chelidonium majus L.*, seleccionado de un grupo que consiste de quelidonina, protopina, estilopina, allocriptonina, homoquelidonina, sanguinarina, quelamidina, quelamina, L-aspartéina y oxiquelidonina; con un derivado de fósforo que contiene al menos un grupo aziridina
 - b. Lavar el producto de (a), con agua.

El problema planteado en la presente solicitud es la necesidad de proveer un proceso para la preparación de un producto de reacción de alcaloides con derivados del fósforo, donde dicho proceso promueve la eliminación del compuesto tóxico de tris (1-aziridinil) fosfina, al lavarlo con agua

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un proceso para la preparación de un producto libre tris (1-aziridinil) fosfina.

- El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la IPC: A61K 31/675

3. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- El solicitante pasa un nuevo capítulo reivindicatorio, presentado por el solicitante.
- En el análisis de Nivel Inventivo, Folios 134 a 137; el solicitante en su respuesta manifiesta que D1 (FR-A-2366020) y D2 (GB 2110533) no afectan el Nivel Inventivo de la solicitud; ya que:

D1, "... se refiere a procesos de productos de reacción de alcaloides usando solventes orgánicos durante la etapa de lavado,..." y el solicitante con respecto a D1 dice que, en D1 el Thio-TEPA es una parte esencial de la reacción; y D2, que también se refiere al ácido tiofosfórico derivados triaziridina de los extractos de alcaloides *Chelidonium majus L.*, no existen grupos etileno libres los cuales son responsables de su efecto toxico.

De otra parte, el solicitante anexa el análisis de composición del Ukrain® (el producto de reacción que resulta del proceso descrito en el ejemplo 1 de la presente solicitud), en donde se prueba que el Thio-TEPA no esta presente en Ukrain®; y seguidamente dice el solicitante "... que una persona versada en el tema no podría ser motivado a modificar el proceso de reacción de alcaloides usando agua en cambio de solventes orgánicos en la etapa de lavado, pues el Thio-TEPA es una parte esencial del producto final de reacción en el estado del arte y por lo tanto no es necesaria su remoción. Por lo mencionado, el proceso que se reivindica en esta solicitud no es obvio y tiene nivel inventivo".

A lo anterior, la oficina responde que se realizo un nuevo análisis de patentabilidad, para el cual se tomo en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio modificado y el problema planteado en la solicitud el cual es la necesidad de proveer un proceso para la preparación de un producto de reacción de alcaloides con derivados del fósforo, donde dicho proceso promueve la

eliminación del compuesto tóxico del intermediario de tris (1-aziridinil) fosfina, al lavarlo con agua; por tanto se utilizaron tres (3) documentos; con los cuales se demuestra que el proceso para la preparación de un producto de reacción de alcaloides con derivados del fósforo, donde dicho proceso promueve la eliminación del compuesto tóxico del intermediario de tris (1-aziridinil) fosfina, al lavarlo con agua No tiene Nivel Inventivo, porque se encuentra divulgado el mismo en D1, D3 y D4; ver numeral 6.

- En lo relacionado a la descripción en el folio 103, cuando se habla de “efectos secundarios negativos reducidos”; el solicitante no presenta datos que muestren la reducción en tales efectos secundarios; por el hecho de haber lavado el producto resultante con agua.
- En el folio 104, en la parte en que se habla del salto cualitativo ofrecido por la invención, el solicitante esta afirmando lo que se encuentra ya revelado en el estado del arte; que es: *“... la presente invención soluciona el problema técnico de la presencia de sulfuro de tris (1-aziridinil) fosfina altamente tóxico, como producto de la reacción. La solución de éste problema técnico es la separación del sulfuro de tris (1-aziridinil) fosfina mediante el lavado de los productos de reacción con éter”*. Hacer la aclaración pertinente.

4. De la solicitud de Patente

4.1 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- La Reivindicación 1: no es concisa, ya que en lo relacionado a los “derivados” del fosforo, en los ejemplos que ilustran la invención, se utiliza únicamente el Sulfuro de tris (1-aziridinil) fosfina, o también llamada Tiofosfamida, o Tio-TEPA; por tanto no esta definido en la reivindicación 1, de manera inequívoca el derivado de fosforo a proteger, ya que puede incluirse en ésta, cualquier compuesto y no correspondía a la solicitud presente.

Por lo anteriormente expuesto, es preciso requerir al interesado para que señale el alcance de su invención.

5. Determinación del Estado de la Técnica

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

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: Noviembre 15 de 2001

Teniendo en cuenta la fecha indicada 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; aclarando, que esta búsqueda se realizo únicamente para aquellas partes que parecen ser claras y/o concisas:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	FR-A-2 366 020	PROCÉDÉ DE PRÉPARATION DE NOUVEAUX AGENTS CARCINOSTATIQUES ET MÉDICAMENTS AINSI OBTENUS	Junio 28 de 1977

D3	US 5981512	MEANS FOR TREATING RADIATION INJURIES	Noviembre 09 de 1999
D4	US 3865830	THIOPHOSPHAMIDE DERIVATIVES OF ISOQUINOLINE ALKALOIDS, METHOD OF PRODUCING AND APPLICATION THEREOF	Febrero 11 de 1975

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- Reivindicación 1: Un proceso para la reacción de alcaloides, que comprende:
 - a. Reacción uno o más alcaloides contenidos en *Chelidonium majus* L., seleccionado de un grupo que consiste de quelidonina, protopina, estilopina, allocriptonina, homoquelidonina, sanquinarina, quelamidina, quelamina, L-asparteína y oxiquelidonina; con un derivado de fósforo.
 - b. Lavar el producto de (a), con agua.

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 04-051024	D1 = FR-A-2 366020	D3 = US5981512	D4 = US 3865830
Un proceso para la reacción de alcaloides que comprende: a. Reacción de: Un alcaloide contenido en <i>Chelidonium majus</i> L., seleccionado de un grupo que consiste de quelidonina, protopina, estilopina, allocriptonina, homoquelidonina, sanquinarina, quelamidina, quelamina, L-asparteína y oxiquelidonina Con un derivado de fósforo, seleccionado de: LV, LVI, LVII, LVIII, LIX, LX, LXI, LXII, LXIII, LXIV, LXV, LXVI, LXVII, LXVIII, LXIX, LXX, LXXI y LXII b. Lavar el producto de (a) con agua.	Proceso de preparación para nuevos compuestos, que comprende: a. Reacción de: Un alcaloide como la: quelidonina, protopina, estilopina, allocriptonina, L-asparteína, sanquinarina, ... Con un derivado del fosforo que al menos contenga un grupo de aziridina, como: LV, LVI, LVII, LVIII, LIX, LX, LXI, LXII, LXIII, LXIV, LXV, LXVI, LXVII, LXVIII, LXIX, LXX, LXXI y LXII b. Lavado del producto (a) con éter Folios 115 a 125	Proceso de preparación para obtener nuevos compuestos, que comprende: a. Reacción de: Un alcaloide contenido en <i>Chelidonium majus</i> L., Con un derivado del fosforo que es el acido tiofosfórico triaziridinil Llamado en adelante UKRAIN Columnas 1 a 4 del Documento	Proceso de preparación de nuevos compuestos, que comprende: a. Reacción de: Un alcaloide contenido en <i>Chelidonium majus</i> L., por ejemplo la sanquinarina, Un derivado del fosforo, como: Tiofosfamida (Thio-TEPA) b. El lavado del producto (a) puede ser con agua, ya que el producto de reacción es ligeramente soluble en esta y es para eliminar material que no reacciona. Columnas 4 y 5 del Documento

Proceso de Reacción de Alcaloides (Reivindicación 1):

El estado de la técnica más cercano es D1 y/o D3, ya que D1 divulga un proceso de obtención de un compuesto que contiene un alcaloide de la *Chelidonium majus L.* con un derivado de fósforo que contiene un grupo aziridina, y D3 divulga la reacción entre los alcaloides de la *Chelidonium majus L.*, con un derivado de fósforo y en el que el producto resultante es llamado "Ukrain".

La solicitud se diferencia de D1, en que esta, usa para el lavado del producto de reacción el solvente universal, agua para eliminar compuestos indeseables de del extracto de los alcaloides cuaternarios y de los derivados del sulfuro de tris (1-aziridinil) fosfina la que son solubles en agua para obtener un producto puro; mientras que D1 y D3 el lavado lo realizan con éter.

Efecto Técnico: No hay evidencia de una ventaja técnica, por el hecho de utilizar agua (el solvente universal).

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud, es la necesidad de proveer un proceso para la preparación de un producto de reacción de alcaloides con derivados del fósforo, donde dicho proceso promueve la eliminación del compuesto tóxico de tris (1-aziridinil) fosfina.

D4 sugiere una manera de solucionar el problema técnico en el proceso de reacción de los alcaloides de la *Chelidonium majus L.*, con un derivado de fósforo, mediante el lavado del producto de la reacción con agua, en el cual el producto de reacción es ligeramente soluble (columna 1); por lo tanto, con el lavado con agua los productos de reacción no deseables serían eliminados, como lo dice la solicitud ya que los mismos, si son solubles en agua.

Por tal razón, la solicitud como esta reivindicada se considera obvia, porque para un experto en la materia que tenga que solucionar el problema técnico y que conozca los procesos de obtención de un compuesto que contiene un alcaloide de la *Chelidonium majus L.* con un derivado de fósforo que contiene un grupo aziridina en D1, D3 y D4, haría la combinación de la solución propuesta para un proceso de de obtención de un compuesto libre de los compuestos tóxicos de tris (1-aziridinil) fosfina; ya que D1 y D3 utilizan éter en el lavado y combinado con D4, que sugiere que el lavado se realice con agua (solvente universal) ya que el producto resultante aunque es ligeramente soluble en agua, los productos de reacción no deseables son solubles en agua y por ende los eliminaría del producto resultante; estas combinaciones conducirían a la invención propuesta que pretende obtener un producto resultante de la reacción de un alcaloide de *Chelidonium majus L.*, con un derivado de fósforo.

Por tanto el Proceso de Reacción de Alcaloides, de la reivindicación 1 y sus dependientes, no tienen Nivel Inventivo.

7. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así: