

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.

126 1/11

55833

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COM
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04052091 00000002 Folios: 11
Fecha (AÑO): 2004-08-05 16:25:39
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 329 COMPLEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 04 052091

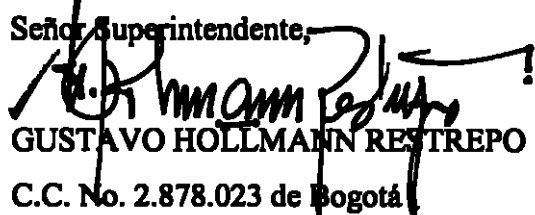
Solicitud de patente PCT fase nacional

Solicitud internacional No. PCT/FR02/04143

Titular: AVENTIS PHARMA S.A.

Yo, GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, vecino de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 5903, obrando como apoderado en este negocio, manifiesto a usted que acompaño al presente memorial, para que sea agregado al expediente de la referencia, un nuevo pliego de Reivindicaciones modificadas, con su correspondiente traducción al castellano, las cuales reemplazan las inicialmente presentadas.

Señor Superintendente,


GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

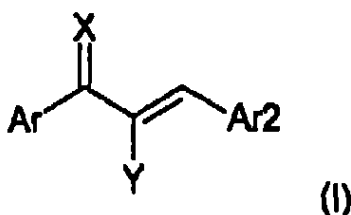
C.C. No. 2.878.023 de Bogotá

T.P. No. 5903

127

CLAIMS

1. A product corresponding to the following formula (I):

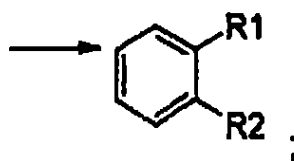


5

in which:

- a) Y is selected from the group consisting of halogen, linear C₁-C₇ alkyl, branched C₁-C₇ alkyl, substituted linear C₁-C₇ alkyl, substituted branched C₁-C₇ alkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, NH₂, NH(R₄), N(R₄)₂, aralkyl, substituted aralkyl, COOH, COO(R₄), CONH₂, CONH(R₄), CON(R₄)₂, CN, in which R₄ represents an optionally substituted C₁-C₇ alkyl or cycloalkyl group, and when two R₄ groups are present, they may be linked to each other to form a ring;

- b) Ar² is



20

in which:

- one of R₁ and R₂ is selected from the group consisting of NH₂, NH₂.HZ, NHC(O)-amino acid, NH-(GP); N=(GP); In which the amino acid is preferably serine; In which GP is a metabolizable substituent which makes it possible to change the functional group:



- and in which HZ is an organic or inorganic acid; and

30

- 2 -

123

the other of R1 and R2 is selected from the group consisting of CH₃, C₂H₅, OCH₃, OC₂H₅, SCH₃, NH(R5), N(R5)₂, N(R5)(GP), N(R5)C(O)-amino acid, in which R5 represents a C₁-C₂ alkyl group and when two R5 groups are present, they may be linked to each other to form a ring;

5

c) X is selected from the group consisting of O, NOH, NO(R3), in which R3 is selected from the group consisting of H, linear C₁-C₇ alkyl, branched C₁-C₇ alkyl, cycloalkyl, halogenated linear C₁-C₇ alkyl, halogenated branched C₁-C₇ alkyl, substituted cycloalkyl, halogenated cycloalkyl, aralkyl, substituted aralkyl; and

10

d) Ar is selected from the group consisting of 2,5-dimethoxyphenyl, 2,3,4-trimethoxyphenyl, 3,4,5-trimethoxyphenyl, 2,3,5-trimethoxyphenyl, 2,4,5-trimethoxyphenyl, 2,3,4,5-tetramethoxyphenyl, 3-methoxy-4,5-methylenedioxy, 3-methoxy-4,5-ethylenedioxy, 2-methoxy-4,5-methylenedioxy, 2-methoxy-4,5-ethylenedioxy, 2-methoxy-3,4-methylenedioxy, 2-methoxy-3,4-ethylenedioxy.

15

2. The product as claimed in claim 1, characterized in that X is oxygen.

20

3. The product as claimed in claim 1 or 2, characterized in that Ar is 3,4,5-trimethoxyphenyl or 3-methoxy-4,5-methylenedioxy.

4. The product as claimed in claim 1, 2 or 3, characterized in that Y is selected from the group consisting of Cl, Br, CH₃, CH₂CH₃.

25

5. The product as claimed in any one of claims 1 to 4, characterized in that R1 and R2 are selected from the group of combinations (R1, R2) consisting of, respectively, (NH₂, OCH₃), (NH₂, OC₂H₅), (NH₂, N(R5)₂), (N(R5)₂, OCH₃), (N(R5)₂, OC₂H₅), (N(R5)₂, NH₂), (OCH₃, NH₂), (OC₂H₅, NH₂).

30

6. The product as claimed in claim 1, characterized in that it is chosen from the group consisting of

35

E-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-methyl-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-propanone;

129

- 3 -

- E-3-(4-amino-3-methoxyphenyl)-2-methyl-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-propenone;**
- 5 E-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-methyl-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-propenone hydrochloride;**
- E-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-bromo-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-propenone;**
- 10 E-2-methyl-3-(1-methyl-1H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-propenone;**
- E-2-methyl-3-(1-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propenone;**
- 15 E-2-methyl-3-(1-methyl-1H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propenone oxime;**
- E-2-methyl-3-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indol-5-yl]-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propenone hydrochloride;**
- 20 E-2-methyl-3-(1-hydroxymethyl-1H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-propenone;**
- 25 E-2-methyl-3-(1-methyl-1H-indol-5-yl)-1-(3-methoxy-4,5-methylenedioxyphenyl)propenone;**
- E-2-methyl-3-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indol-5-yl]-1-(3-methoxy-4,5-methylenedioxyphenyl)propenone;**
- 30 (S)-2,6-diaminohexanoic acid {2-methoxy-5-[2-methyl-3-oxo-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propenyl]phenyl}amide dihydrochloride;**
- 35 3-(3-N ω -nitro-L-arginineamido]-4-methoxyphenyl)-2-methyl-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propenone;**
- aminoacetic acid {2-methoxy-5-[2-methyl-3-oxo-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propenyl]phenyl}amide hydrochloride;**

130

- 4 -

(S)-2-amino-3-hydroxypropanoic acid {2-methoxy-5-[2-methyl-3-oxo-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propenyl]phenyl}amide hydrochloride; and

5 1-methylpyrrolidine-2-carboxylic acid {2-methoxy-5-[2-methyl-3-oxo-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propenyl]phenyl}amide hydrochloride.

7. The product as claimed in any one of claims 1 to 4, characterized in that one of R1 and R2 is NHC(O)-amino acid, and in that the amino acid is selected from natural amino acids and unnatural amino acids.

10

8. The product as claimed in claim 7, characterized in that the amino acid is chosen from glycine, lysine, N-methylproline, serine, N ω -nitro-arginine, and in that the amino acid is in enantiomerically pure form, in racemic form or in a form enriched with one enantiomer.

15

9. The product as claimed in any one of claims 1 to 5, characterized in that it is present in free or salted form.

10. The product as claimed in claim 9, characterized in that it is present in salted form.

20

11. The product as claimed in claim 10, characterized in that the salted form is a hydrochloride.

25 12. The product as claimed in claim 8, characterized in that it is (S)-2-amino-3-hydroxypropanoic acid {2-methoxy-5-[2-methyl-3-oxo-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propenyl]phenyl}amide hydrochloride.

13. A pharmaceutical composition comprising a product as claimed in any one of the preceding claims, in combination with a pharmaceutically acceptable excipient.

30

14. The pharmaceutical composition as claimed in claim 13, characterized in that it comprises the product as claimed in claim 11.

35

15. The use of a product as claimed in any one of claims 1 to 11, as an agent which inhibits the polymerization of tubulin.

✓

131

- 5 -

16. The use of a product as claimed in any one of claims 1 to 12, for promoting the detachment of endothelial cells forming the wall of the vessels supplying a tumor.

5 17. The use of a product as claimed in any one of claims 1 to 12, for promoting tumor necrosis.

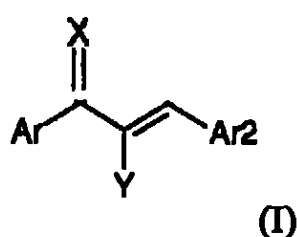
18. The use of a product as claimed in any one of claims 1 to 12, for the manufacture of a medicament useful for treating a pathological state.

10

19. The use as claimed in claim 18, in which the pathological stage is cancer.

REIVINDICACIONES

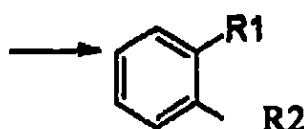
1. Un producto que corresponde a la siguiente fórmula (I):



en donde;

a) Y se selecciona a partir del grupo que consiste de halógeno, alquilo lineal C₁-C₇, alquilo ramificado C₁-C₇, alquilo lineal sustituido C₁-C₇, alquilo lineal ramificado sustituido C₁-C₇, ciclo alquilo, ciclo alquilo sustituido, NH₂, NH(R₄), N(R₄)₂, aralquilo, aralquilo sustituido, COOH, COO(R₄), CONH₂, CONH(R₄), CON(R₄)₂, CN, en donde R₄ representa un alquilo C₁-C₇ opcionalmente sustituido o grupo ciclo alquilo, y cuando dos grupo R₄ están presentes, pueden estar enlazados uno al otro para formar un anillo;

b) Ar₂ es



en donde:

uno de R₁ y R₂ se selecciona a partir del grupo que consiste de NH₂, NH₂.HZ, NHG(0)-amino ácido, NH-(GP); N=(GP); en donde el amino ácido es preferiblemente serine; en donde GP es un sustituyente metabolizable que hace posible cambiar el grupo funcional;

NH-(GP) → NH₂ o N=(GP) → NH₂

y en donde HZ es un ácido orgánico o inorgánico; y

el otro de R₁ y R₂ se selecciona a partir del grupo que consiste de CH₃, C₂H₅, OCH₃, OC₂H₅, SCH₂, NH(R₅), N(R₅)₂, N(R₅)(GP), N(R₅)C(O)-amino ácido, en donde R₅ representa un grupo alquilo C₁-C₂ y cuando dos

grupos R5 están presentes, pueden estar enlazados el uno al otro para formar un anillo;

c) X se selecciona a partir del grupo que consiste de O, NOH, NO(R3), en donde R3 se selecciona a partir del grupo que consiste de H, alquilo lineal, alquilo ramificado C₁-C₇, ciclo alquilo, alquilo lineal halogenado C₁-C₇, alquilo ramificado halogenado C₁-C₇; ciclo alquilo sustituido, ciclo alquilo halogenado, aralquilo, aralquilo sustituido; y

d) Ar se selecciona a partir del grupo que consiste de 2,5-dimetoxifenil, 2,3,4-trimetoxifenil, 3,4,5-trimetoxifenil, 2,3,5-trimetoxifenil, 2,4,5-trimetoxifenil, 2,3,4,5-tetrametoxifenil, 3-metoxi-4,5-15 metilenodioxo, 3-metoxi-4,5-etilenodioxo, 2-metoxi-4,5-metilenodioxo, 2-metoxi-4,5-etilenodioxo, 2-metoxi-3,4-metilenodioxo, 2-metoxi-3,4-etilenodioxo.

2. El producto como se reivindicó en la reivindicación 1, caracterizado porque X es oxígeno.

3. El producto como se reivindicó en la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque Ar es 3,4,5-trimetoxifenil o 3-metoxi-4,5-metilenodioxo.

4. El producto como se reivindicó en la reivindicación 1, 2 o 3, caracterizado porque Y se selecciona a partir del grupo que consiste de Cl, Br, CH₃, CH₂CH₃.

5. El producto como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R1 y R2 se seleccionan a partir del grupo de combinaciones (R1, R2) que consisten de, respectivamente, (NH₂, OCH₃), (NH₂, OC₂H₅), (NH₂, N(R5)₂), (N(R5)₂, OCH₃), (N(R5)₂, OC₂H₅), (N(R5)₂, NH₂), (OCH₃, NH₂), (OC₂H₅, NH₂).

6. El producto como se reivindicó en la reivindicación 1, caracterizado porque se escoge a partir del grupo que consiste de

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenone;

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenone;

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-metil-1-(2,5-dimetoxi)fenil)-propenone clorhidrato;

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-bromo-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenone;

E-2-metil-3-(1-metil-1H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenone;

E-2-metil-3-(1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenone;

E-2-metil-3-(1-metil-1H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenone oxima;

E-2-metil-3-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-yl]-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenone clorhidrato;

E-2-metil-3-(1-hidroximetil-1H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenone;

E-2-metil-3-(1-metil-1H-indol-5-il)-1-(3-metoxi-4,5-metilenodioxifenil)propenone;

E-2-metil-3-1-(2-dimetilaminaetil-1H-indol-5-il)-1-(3-metoxi-4,5-metilenodioxifenil)propenone;

(S)-2,6-diamina-ácido hexanóico {2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]fenil} amida dihidricloruro;

3-(3-Nco-nitro-L-arginineamido]-4-methoxyphenyl)-2-methyl-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenone;

ácido amino acético {2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]fenil} amida clorhidrato;

(S)-2-amino-3-hidroxi ácido propanóico {2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]fenil} amida clorhidrato; y

1-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico {2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]fenil} amida clorhidrato.

7, El producto como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque uno de R1 y R2 es NHC(O)-amino ácido, y porque el amino ácido se selecciona a partir de amino ácidos naturales y amino ácidos no naturales.

10
4
135

8. El producto como se reivindicó en la reivindicación 7, caracterizado porque el amino ácido se escoge a partir de glicina, lisina, N-metilprolina, serine, Nco-nitro-arginina, y porque el amino ácido está en una forma enantioméricamente pura, en forma racémica o en una forma enriquecida con un enantiómero.

9. El producto como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque está presente en una forma libre o de sal.

10. El producto como se reivindicó en la reivindicación 9, caracterizado porque está presente en forma de sal.

11. El producto como se reivindicó en la reivindicación 10, caracterizado porque la forma de sal es un clorhidrato.

12. El producto como se reivindicó en la reivindicación 8, caracterizado porque es (S)-2-amino-3-ácido hidroxipropanoico {2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenil]-fenil}amida clorhidrato.

13. Una composición farmacéutica que comprende un producto como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. La composición farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 13, caracterizada porque comprende el producto como se reivindicó en la reivindicación 11.

15. El uso de un producto como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, como un agente que inhibe la polimerización de tubulina.

16. El uso de un producto como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para promover el desprendimiento de las células endoteliales que forman la pared de los vasos que suministran un tumor.

17. El uso de un producto como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para promover la necrosis de tumores.

18. El uso de un producto como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento de un estado patológico.

19. E uso como se reivindicó en la reivindicación 18, en donde el estado patológico es cáncer.