



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-100295

54. TÍTULO Procedimientos de preparación de combrestatinas

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07C 213/62

71. SOLICITANTE Aventis Pharmas A

DOMICILIO Antony, Francia

74. APODERADO Gustavo Hollmann Restrepo

22. BOGOTÁ, D. C., 7 de Octubre de 2004

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **AVENTIS PHARMA S.A.**

Dirección: **20, avenue Raymond Aron,
F-92160, Antony, Francia**

Nacionalidad o Domicilio: **Antony, Francia**

Lugar de Constitución: **Francia**

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**

Dirección **Cra. 11ª No. 94-76 - Of. 308**

Teléfono: **6161948**

Fax: **6163976**

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número **2.878.023** TP **5903**

④
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **MUTTI Stéphane**

Dirección **122 avenue du Maréchal Joffre**

Nacionalidad o Domicilio: **F94170 Le Perreux sur Marne, Francia**

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No.

PCT/FR2003/001117

Fecha **Abril 9 de 2003**

Publicación Internacional No.

WO 2003/084919 A3

Fecha **Octubre 16 de 2003**

⑥ **Título (54)** **"PROCEDIMIENTOS DE PREPARACION DE COMBRETASTINAS".**

⑦ **Clasificación Internacional (51)** **C07C 213/02**

PRIORIDAD:

SI



NO



(33) País de Origen

Francia

(32) Fecha

Abril 11, 2002

(31) Número de Solicitud

02/04499

⑧

Comprobante de pago No. **04-78,194**

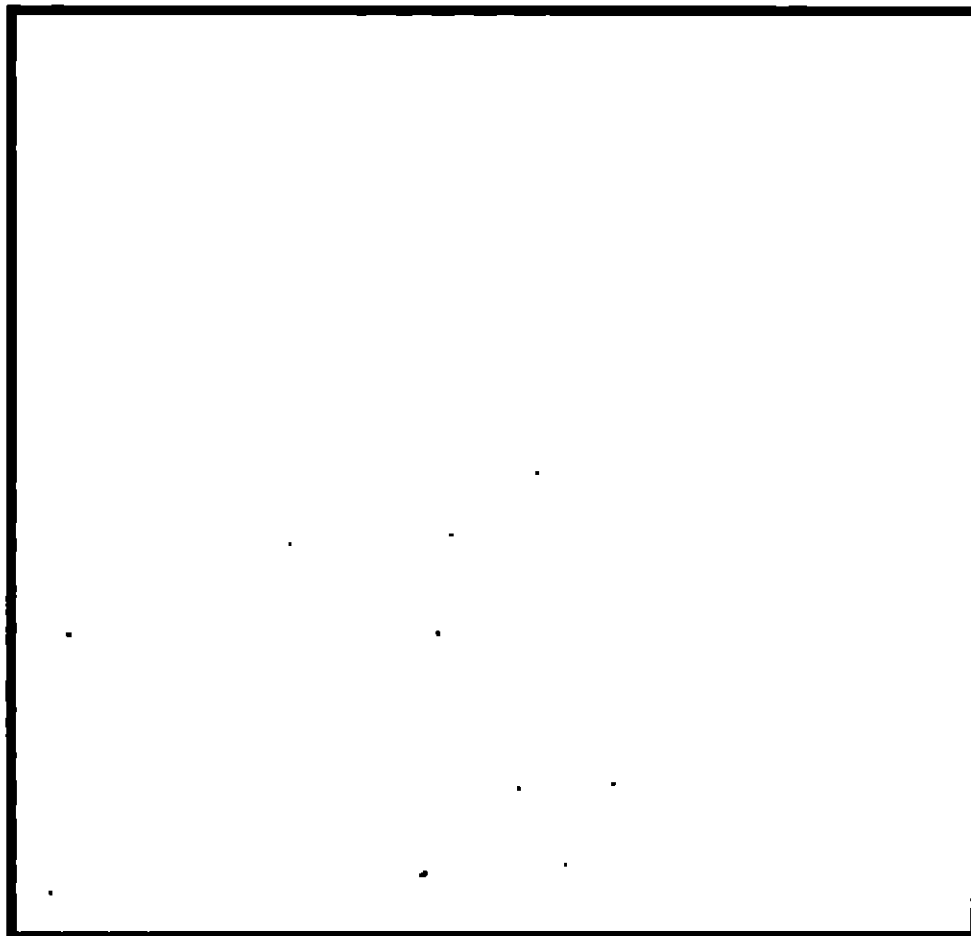
Fecha **Octubre 5 de 2004**

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

ANEXOS

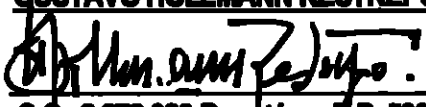
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional.

(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA: 

C.C. 2.878.023 Bogotá D.P. 5903

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

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
LAVIGNE Michel	4, allée des acacias,	F-91380 Chilly Mazarin, Francia
MALEJONOCK Irina	97, avenue Paul Vaillant Couturier,	F-94400 Vitry sur Seine, Francia
CASIMIR Jean-Paul	8, avenue de Paris,	F-95600 EAUBONNE, Francia

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia del formulario de presentación de la solicitud PCT internacional.

Copia del Formulario PCT/IB/304 notificación relativa al envío o transmisión del documento de prioridad.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04100295 00000000 Folios: 106
Fecha (IMP): 2004-10-07 15:34:50
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 78,194
FECHA : OCTUBRE 5 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	31535190	05/10/2004	2,110,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

Ref 56343

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**G.HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA**

The undersigned, acting on behalf of and representing of Aventis Pharma S.A. domiciled in, avenue Raymond Aron, F-92160 ANTONY, FRANCIA, hereby appoint(s) GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO and/or LUIS PATIÑO LEYVA, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia, as our true and legal attorney with the necessary powers:

1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs and models, commercial ensigns and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: action dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by Law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in Antony on this 26th day of May of 2003.

David

**François DAVID
FONDE DE POUVOIR**

Aventis Pharma S.A.
Société Anonyme à Direction
et Conseil de Surveillance
au Capital de 428 944 846 Francs
20, avenue Raymond Aron
F - 92160 Antony
R.C.S. Nanterre B 304 463 284

**G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA**

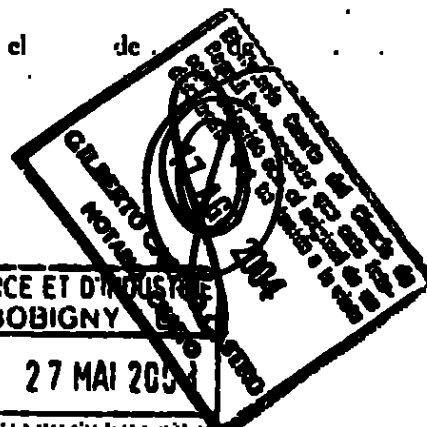
Yo (nosotros), obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en, nombro(amos) a GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO y/o LUIS PATIÑO LEYVA, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, Cra 11ª No. 94-76, Oficina 308, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus traspaños, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas de nombre o enseña comerciales; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad intelectual; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual.

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en el de



**CHAMBRE DE COMMERCE ET D'INDUSTRIE
DE PARIS BOBIGNY**
001206 27 MAI 2003
DAVID
Ses pouvoirs sont reconnus par la signature



POUR LE PRÉSIDENT DE LA CHAMBRE
DE COMMERCE ET D'INDUSTRIE
DE PARIS

Frédéric MOROT

APOSTILLE

Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. = République Française

Le présent acte public

2. = a été signé par *Ch. de Gaulle*

3. = agissant en qualité de *Président*

4. = est revêtu du sceau de *RDG*

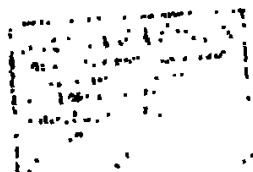
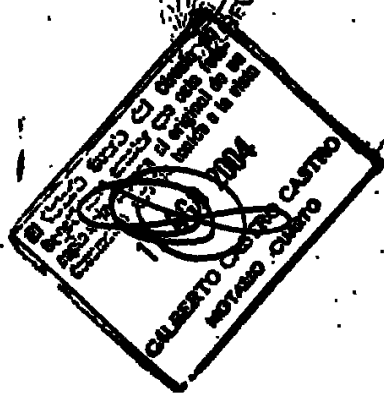
ATTESTE

5. = à Paris le 2. Juin. 63

7. = Par le Procureur Général près la Cour d'Appel

N° 6.6.0.21

Le signature



**CERTIFICATION
COMPANIES**

The undersigned _____ certifies: that the preceding signature(s) reading _____ is (are) authentic; that the signer(s) at present fill(s) the position of _____; that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in _____ in accordance with the Laws of _____.

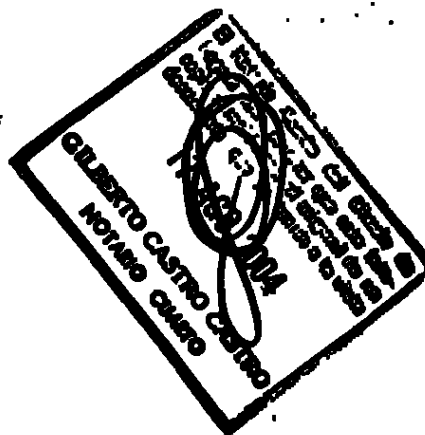
All the foregoing facts are known to me due to my having examined the respective documents to which I attest.

Signed in _____ on this _____ day of _____ of _____.

**CERTIFICACIÓN
SOCIEDADES**

El(la) infrascrito(a) _____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) _____ es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____; que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está organizada en _____ conforme a las Leyes de _____. Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.



SELO DE CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE PARIS

001206

MAYO 27 DE 2003

CERTIFICANDO QUE LA FIRMA QUE ANTECEDE ES CORRECTA Y
VERDADERA.

POR EL PRESIDENTE DE LA CÁMARA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DE

PARIS. FIRMA (ILEGIBLE)

FEDERIC MOROT

APOSTILLA

CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1 REPUBLICA FRANCESA

LA PRESENTE ACTA PUBLICA

2 HA SIDO FIRMADA POR (ILEGIBLE)

3 ACTUANDO EN SU CALIDAD DE (ILEGIBLE)

4 SELLO DE (ILEGIBLE)

CERTIFICA

5 EN PARIS

EL 2 DE JUNIO DE 2003

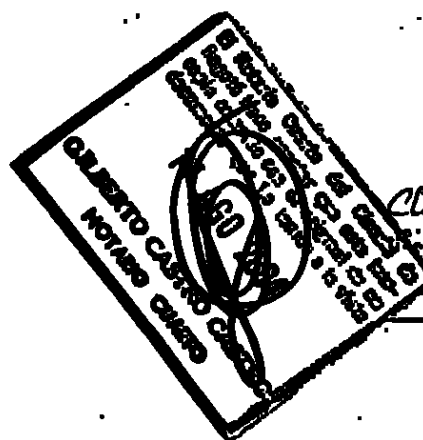
7 POR EL PROCURADOR GENERAL ANTE LA CORTE DE APELACIONES

8 BAJO EL NÚMERO 48091

FIRMADO, ILEGIBLE

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
463067
CUBA FIRMA APTA EN EL
NOMBRE DE LA CORTE DE
LAS FUSIONES INCORPORADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2003 JUN 14 P 12:54
SECRETARÍA DE ASESORIA
JURÍDICA DE LOS TRIBUNALES



Clemencia Paredes Tejeda
PRODUCTORA OFICIAL INGLÉS - FRANCÉS - ESPAÑOL
Aprobada por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Cuba en 1978

8

TRADUCCION OFICIAL NO. 203711 de un documento escrito en FRANCES, el cual para su identificación se sella con el sello de MARIA EUGENIA SANINT, Traductora Oficial según Resolución No. 4118 del Ministerio de Justicia de Colombia.

Cámara de Comercio de NANTERRE
4, Rue Pablo Neruda
92020 NANTERRE CEDEX

Extracto Kbis

MATRICULA EN EL REGISTRO MERCANTIL Y DE SOCIEDADES

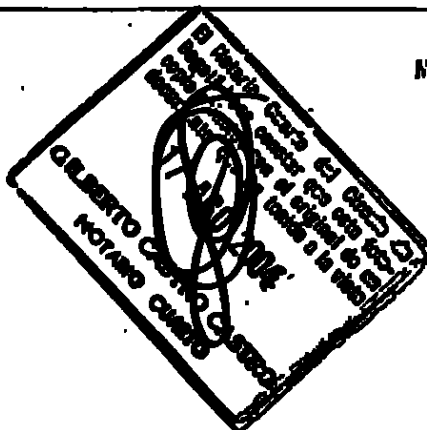
Extracto al 31 de marzo de 2003

IDENTIFICACION

Razón Social:	AVENTIS PHARMA S.A
Número de Identificación:	304 463 284 R.C.S. NANTERRE
Número de trámite:	1982 B 00155
Fecha de matrícula:	26 de enero de 1982

INFORMACION RELATIVA A LA PERSONA JURIDICA

<i>Forma jurídica:</i>	sociedad anónima con junta directiva y consejo de vigilancia
<i>Con capital de:</i>	899.602.128,48 Euros
<i>Dirección de la sede:</i>	20 AVE RAYMOND ARON 92160 ANTONY
<i>Duración de la sociedad:</i>	Hasta el 24 DE SEPTIEMBRE, 2073
<i>Fecha de cierre de cuentas:</i>	31 de diciembre
<i>Constitución-Registro de la</i>	
<i>Escritura de Constitución:</i>	En la Escribanía de la Cámara de Comercio de PARIS, 28 de agosto de 1974
<i>Publicación:</i>	Petites affiches del 16 de agosto de 1974
<i>Transferencia de:</i>	PARIS
<i>Registro de la escritura:</i>	En la Escribanía de la Cámara de Comercio de NANTERRE, el 6 de enero de 1982, bajo el número 162
<i>Publicación en la Secretaría de la nueva sede:</i>	Journal Petites affiches del 20 de noviembre de 1981



MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCIÓN NO. 4118 DEL
5 DE SEPTIEMBRE DE 2003
del Ministerio de Justicia

ADMINISTRACION

Presidente de la Junta Directiva
MALABRY

Señor BRISSON GILLES
nacido el 08/01/1952 en CHATENAY
92290
de nacionalidad francesa
residente en el 11 RUE DE LA
CHRETIENNE 92330 SCEAUX

**Presidente y miembro del consejo de
Vigilancia**

Señor SOURSAC THIERRY
nacido el 22/04/1957 en HANNOGNE ST
MARTIN 08160
de nacionalidad francesa
residente PO BOX 669 -
RIEGELSVILLE, PA 18077 ESTADOS
UNIDOS

**Vice-presidente de la junta directiva
Y director general**

Señor JACQUESSON OLIVIER
nacido el 18/10/1949 en PARIS 75016
de nacionalidad francesa
residente en 104 RUE D'AGUESSEAU
92100 BOULOGNE BILLANCOURT

**Vice-presidente y miembro del
Consejo de vigilancia**

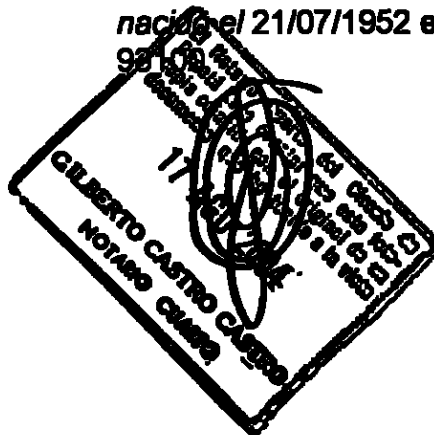
Señor DUBOIS BERNARD
nacido el 25/01/1945 en CONDE SUR L
ESCAUT 59163
de nacionalidad francesa
residente en FUCHSHOHL 1191D-60431
FRANCKFURT (ALEMANIA)

**Director General - miembro de la
Junta directiva**

Señor CHEVALIER ALAIN
nacido el 21/06/1953 en ARGEL
(ARGELIA)
de nacionalidad francesa
residente en 140 RUE DE VERSAILLES
78150 LE CHESNAY

**Director general -miembro de la
Junta directiva**

Señor EVEN DOMINIQUE
nacido el 21/07/1952 en MONTREUIL
93100

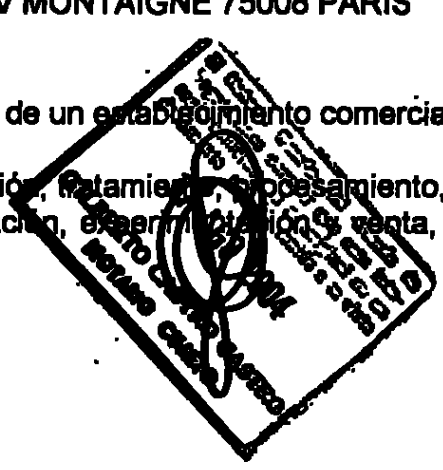


MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION N. 4173 DEL
5 DE SEPT. DE 1993
del Ministerio de Justicia

	<i>de nacionalidad francesa residente en 33 RUE GABRIEL PERI 94220 CHARENTON</i>
<i>Director general – miembro de la Junta directiva</i>	<i>Señor WESS.GUNTHER nacido el 15/07/1955 en ROCKINGEN 99 (ALEMANIA) de nacionalidad alemana residente en LANGENSELBORDER WEG 35 53526 ELERNSEE</i>
<i>Miembro del consejo de vigilancia</i>	<i>Señor FINANCE MICHEL nacido el 23/09/1957 en EPINAL 88000 De nacionalidad francesa residente en ROTBRONSTRASSE 21 61440 OBERURSEL, ALEMANIA</i>
<i>Miembro del consejo de vigilancia</i>	<i>Señor PEYRE PHILIPPE nacido el 30/03/1951 en CARPENTRAS 84200 de nacionalidad francesa residente en 3 BD DE SAUSSAYE 92200 NEUILLY SUR SEINE</i>
<i>Revisor fiscal titular</i>	<i>COOPERS LYGRAND AUDIT residentes en 32 RUE GUERSANT 75017 PARIS</i>
<i>Revisor fiscal suplente</i>	<i>Señor NICOLAS YVES nacido el 21/03/1955 en LA VOULTE SUR RHONE 07800 de nacionalidad francesa Residente en 32 RUE GUERSANT 75017 PARIS</i>

INFORMACION SOBRE LA ACTIVIDAD COMERCIAL

<i>Origen de la sociedad</i>	<i>esta sociedad, ya constituida transfiere su sede del 22 AV MONTAIGNE 75008 PARIS</i>
<i>Origen del establecimiento Comercial:</i>	<i>creación de un establecimiento comercial</i>
<i>Actividad:</i>	<i>Fabricación, ensamblaje, procesamiento, investigación, explotación y venta, bien sea</i>



MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION... DEL
5 DE SEPT.
del Ministerio de Justicia

de productos químicos, en particular los destinados a la farmacia humana, veterinaria y a la alimentación animal, y empacados o no con miras a la venta al peso medicinal; bien sea de composiciones, preparaciones, objeto o artículos destinados al uso de la medicina humana y veterinaria. Las actividades relacionadas con la comercialización de especialidades farmacéuticas, a saber, en particular, fármaco-vigilancia, información médica y publicidad, seguimiento y retiro eventual de los lotes, así como de las operaciones de almacenamiento correspondientes.

Dirección de la sede principal 20 AVENUE RAYMOND ARON 92160 ANTONY

Forma de comercialización negocio comercial dado en arriendo-administración a RHONE POULENC CHIMIE A PARTIR DEL 1 DE ENERO DE 1990

OBSERVACIONES

25 de noviembre de 1985, número 16718

Homologación de los estatutos (a.G.e. Dui 27 de junio de 1985)

5 de febrero de 2001, número 63690

Fusión absorción de la sociedad Hoechst Marion Roussel (Rcs Nanterre b 552081473) a partir del 31/12/2000

20 de julio de 2001, número 70501

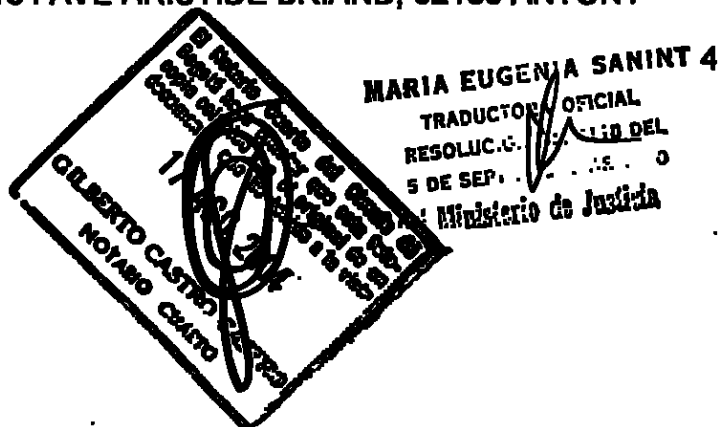
Valor exacto del capital: 620 541 846,87 euros

16 de abril de 2002, número 82584

Fusión absorción de la sociedad de aplicación farmacéutica – Sedaph (334 733 235 Res Nanterre) a partir del 30 de noviembre de 2001, con vigencia retroactiva a partir del 1 de enero de 2001

ESTABLECIMIENTOS BAJO LA JURISDICCION DE LA ESCRIBANIA DE COMERCIO

Dirección: 182-184 AVE ARISTIDE BRIAND, 92160 ANTONY



Actividad: Investigación, experimentación, desarrollo de toda clase de productos químicos y procedimientos de fabricación o formulación en el dominio de la salud humana y animal y la alimentación animal.

Inicio de la comercialización: 1 de enero de 1983

Clase de comercialización: comercialización directa

Dirección: 101 AV DE VERDUN 92 VILLENEUVE LA GARENNE

Actividad: Compra y fabricación, preparación, tratamiento y venta de toda clase de productos químicos para la industria y la farmacia.

Inicio de la comercialización: 1 de enero de 1987

Origen del negocio

comercial: negocio comercial adquirido mediante aporte

Empresa comercializadora anterior:

STE CHIMIQUE POINTET GIRARD

Número de identificación B6520577928

Diario Journal spécial des sociétés françaises del 17 de enero de 1987

Forma de comercialización : comercialización directa

Dirección : 18/20 AV RAYMOND ARON 92160 ANTONY

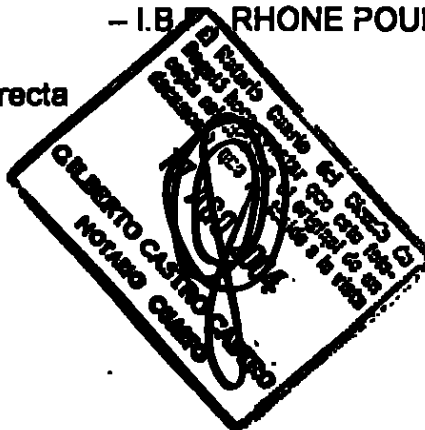
Actividad Estudios biológicos, fisicoquímicos y galénicos con miras a la elaboración de nuevos medicamentos – realización de pruebas de investigación terapéutica, preparación de muestras.

Inicio del negocio: 1 de enero de 1987

Origen del establecimiento comercial: establecimiento comercial por aporte

Empresa comercializadora anterior: INSTITUT DE BIOPHARMACIE RHONE POULENC
– I.B. RHONE POULENC

Modo de comercialización directa



MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION 119 DEL
5 DE SEP
del Ministerio de Justicia

ESTABLECIMIENTOS FUERA DE LA JURISDICCIÓN DE LA ESCRIBANIA DE COMERCIO

Escribania de COMPIEGNE (6002)
Establecimiento Secundario

Número de trámite 2001 B 00071

Escribania de THIERS (6306)
Establecimiento Secundario

Número de trámite 2001 B 00028

Escribania de BOBIGNY (9301)
Establecimiento Secundario

Número de trámite 2001 B 00793

Escribania de CRETEIL (9401)
Establecimiento Secundario

Número de trámite 2001 B 23655

Extracto expedido en NANTERRE, el 1 de abril de 2003 en 4 hojas útiles

El Secretario de la Cámara

(Firma ilegible)

Fin del extracto

APOSTILLA

(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

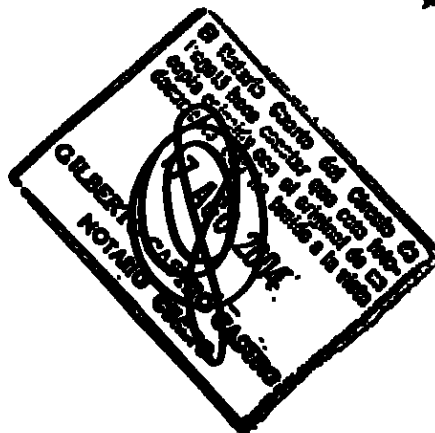
1. País: República Francesa COLOMBIA

El presente Documento Público

2. Fue firmado por: Doucede

3. Quien actúa en calidad de: NOTARIO

4. Lleva el sello de Cámara de Comercio de Nanterre



ECLAIR EUGENIA SANJINT
TRADUCCION OFICIAL
REGISTRADA
5 DE SEP 1984
del Ministerio de Justicia

C rtifica

5. En VERSALLES

6. El 2 de julio de 2003

7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia

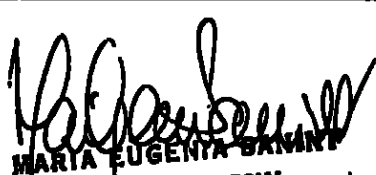
8. Bajo el Número 11234/03

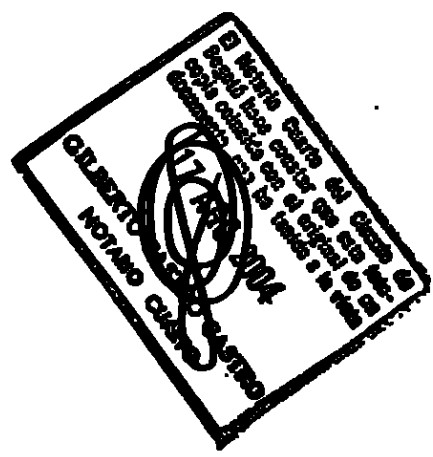
9. Sello/Estampilla:

Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.

10- Firma: (Ilegible)

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.
Traductora : Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 11 de julio de 2003


MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 4110 DEL
5 DE SEPTIEMBRE DE 1990
del Ministerio de Justicia



NOTA DE RECIBO

San Juan

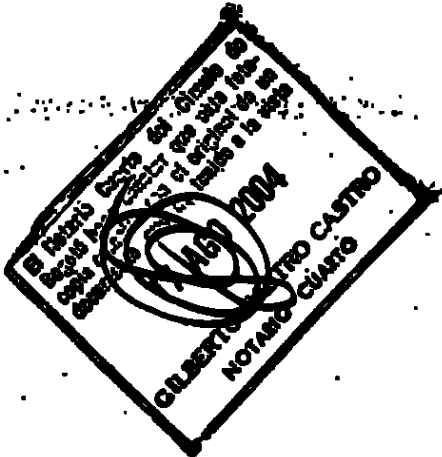
001559

CUYABO, P.R. 00986
PERU, P.R. 00986
LAS

01 JUL 2004
001559

2003 JUL 11 P 12:07

JEFFREY L. JAMES
SAN JUAN, P.R.





Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 31 Mars 2003

Mode d'exploitation : fonds donné en location-gérance à : RHONE POULENC CHIMIE A
COMPTER DU 01 JANVIER 1990

OBSERVATIONS

25 Novembre 1985 , numéro 16718

Mise en harmonie des statuts (a.G.e Dui 27 juin 1985) -

05 Février 2001 , numéro 63690

Fusion absorption de la société Hoechst Marion Roussel (Rcs Nanterre
b 552081473) à compter du 31/12/2000

20 Juillet 2001 , numéro 70501

Montant exact du capital : 620 541 846,87 euros -

16 Avril 2002 , numéro 82584

Fusion absorption de la société d'application pharmaceutique - Sedaph
(334 733 235 Rcs Nanterre) à compter du 30 novembre 2001 avec effet
rétroactif au 1er janvier 2001 -

ETABLISSEMENTS DANS LE RESSORT DU GREFFE

Adresse : 182-184 AVE ARISTIDE BRIAND 92160 ANTONY
Activité : Recherche, expérimentation, développement de tous produits
chimiques et procédés de fabrication ou de formulation dans
ledomaine de la Snte humaine et animale et de l'alimentation animale

Début d'exploitation : 01 Janvier 1983

Mode d'exploitation : exploitation directe

Adresse : 101 AV DE VERDUN 92 VILLENEUVE LA GARENNE

Activité : Achat et fabrication, préparation, traitement et vente de tous produits
chimiques pour l'industrie et pharmacie

Début d'exploitation : 01 Janvier 1987

Origine du fonds de commerce : fonds de commerce acquis par apport

Précédent exploitant : STE CHIMIQUE POINTET GIRARD

n° d'identification B652057928

Journal Journal spécial des sociétés françaises du 17 Janvier 1987

Mode d'exploitation : exploitation directe

Adresse : 18/20 AV RAYMOND ARON 92160 ANTONY

Activité : Études biologiques, Physiochimiques et galéniques en vue de la mise
au point de nouveaux médicaments - conduite d'essais de recherche
thérapeutique préparation d'Echantillons.

Début d'exploitation : 01 Janvier 1987

Origine du fonds de commerce : fonds de commerce acquis par apport

Précédent exploitant : INSTITUT DE RECHERCHES PHARMACEUTIQUES RHONE POULENC - I.B.P.

RHONE POULENC

exploitation directe

Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 31 Mars 2003

n° identification B318122405

Journal Journal spécial des sociétés françaises du 17 Janvier 1987.

Mode d'exploitation :

ETABLISSEMENTS HORS LE RESSORT DU GREFFE

Greffe de COMPIEGNE (6002)

Numéro de gestion 2001 B 00071

Etablissement Secondaire

Greffe de THIERS (6306)

Numéro de gestion 2001 B 00028

Etablissement Secondaire

Greffe de BOBIGNY (9301)

Numéro de gestion 2001 B 00793

Etablissement Secondaire

Greffe de CRETEIL (9401)

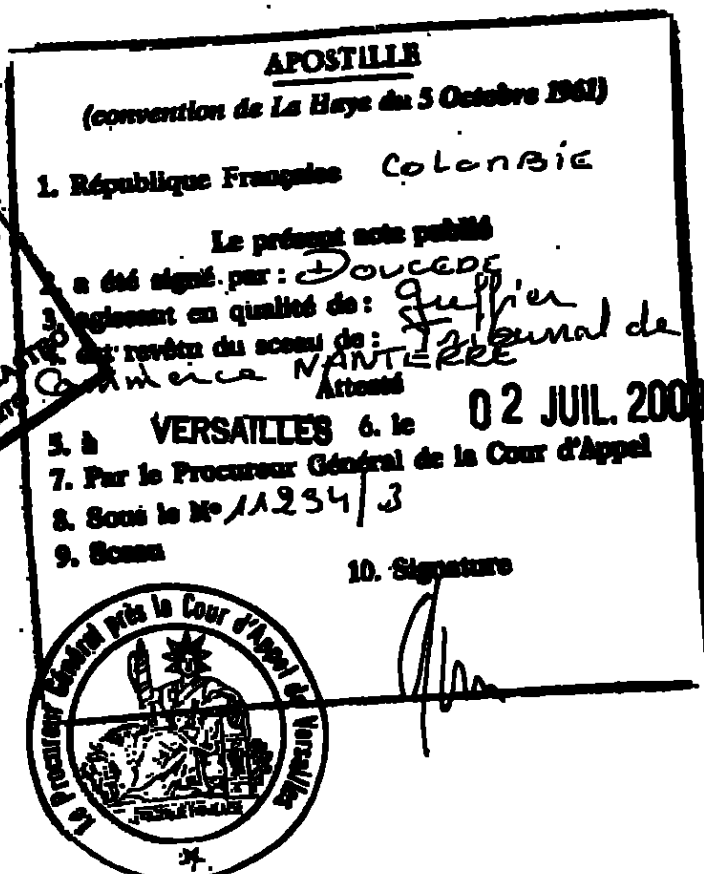
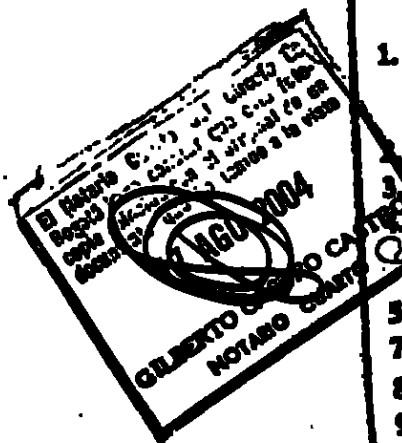
Numéro de gestion 1986 B 23655

Etablissement Secondaire

Extrait délivré à NANTERRE, le 01 avril 2003 sur 4 page(s).

Le Greffier,

Fin de l'extrait





Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 31 Mars 2003

IDENTIFICATION

Dénomination sociale : AVENTIS PHARMA S.A.
Numéro d'identification : 304 463 284 R.C.S. NANTERRE
Numéro de gestion : 1982 B 00155
Date d'immatriculation : 26 Janvier 1982

RENSEIGNEMENTS RELATIFS À LA PERSONNE

Forme juridique : société anonyme à directoire et conseil de surveillance
Au capital de : 899.602.128,48 Euros
Adresse du siège : 20 AVE RAYMOND ARON 92160 ANTONY
Durée de la société : Jusqu'au 24 SEPTEMBRE 2073
Date d'arrêt des comptes : 31 Décembre
Constitution - Dépôt de l'acte constitutif : Au Greffe du Tribunal de Commerce de PARIS
le 28 Août 1974
Publication : Petites affiches du 16 Août 1974
Transfert de : PARIS
Dépôt de l'acte : Au Greffe du Tribunal de Commerce de NANTERRE
le 06 Janvier 1982 sous le numéro 162
Publication au Greffe du nouveau siège : Journal Petites affiches du 20 Novembre 1981

ADMINISTRATION

Président du directoire Monsieur BRISSON GILLES
né(e) le 08/01/1952 à CHATENAY MALABRY 92290
de nationalité Française
demeurant 11 RUE DE LA CHRETIENNE 92330 SCEAUX

Président et membre du conseil de surveillance Monsieur SOURSAC THIERRY
né(e) le 22/04/1957 à HANNOGNE ST MARTIN 08160
de nationalité Française
demeurant P O BOX 669 - RIEGELSVILLE, PA 18077 USA

Vice président du directoire et directeur général Monsieur JACQUESSON OLIVIER
né(e) le 18/10/1949 à PARIS 75016
de nationalité Française
demeurant 104 RUE D AGUESSEAU 92100 BOULOGNE
BILLANCOURT

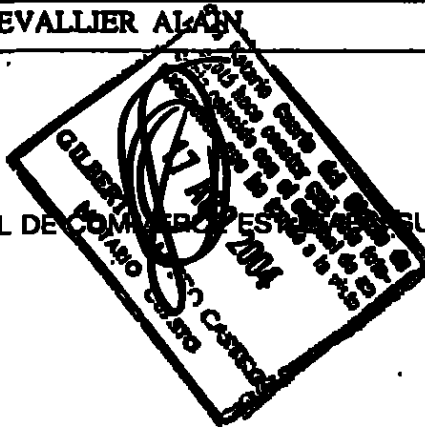
Vice président et membre du conseil de surveillance Monsieur DUBOIS BERNARD
né(e) le 25/01/1945 à CONDE SUR L ESCAUT 59163
de nationalité Française
demeurant FUCHSHOHL 119 - D-60431 FRANCKFURT
(ALLEMAGNE)

Directeur général - membre du directoire Monsieur CHEVALLIER ALAIN

Page 1

expediam:216

L'ORIGINAL DÉLIVRÉ PAR LE GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE EST EN VOIE SUR PAPIER TRAMÉ



Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES

Extrait au 31 Mars 2003

	<i>né(e) le 21/06/1953 à ALGER (ALGERIE)</i> <i>de nationalité Française</i> <i>demeurant 140 RUE DE VERSAILLES 78150 LE CHESNAY</i>
<i>Directeur général – membre du directoire</i>	Monsieur EVEN DOMINIQUE <i>né(e) le 21/07/1952 à MONTREUIL 93100</i> <i>de nationalité Française</i> <i>demeurant 33 RUE GABRIEL PERI 94220 CHARENTON</i>
<i>Directeur général – membre du directoire</i>	Monsieur WESS GUNTHER <i>né(e) le 15/07/1955 à ROCKINGEN 99 (ALLEMAGNE)</i> <i>de nationalité Allemande</i> <i>demeurant LANGENSELBORDER WEG 35 53526 ERLensee</i> <i>ALLEMAGNE</i>
<i>Membre du conseil de surveillance</i>	Monsieur FINANCE MICHEL <i>né(e) le 23/09/1957 à EPINAL 88000</i> <i>de nationalité Française</i> <i>demeurant ROTBORNSTRASSE 21 61440 OBERURSEL</i> <i>ALLEMAGNE</i>
<i>Membre du conseil de surveillance</i>	Monsieur PEYRE PHILIPPE <i>né(e) le 30/03/1951 à CARPENTRAS 84200</i> <i>de nationalité Française</i> <i>demeurant 3 BD DE LA SAUSSAYE 92200 NEUILLY SUR SEINE</i>
<i>Commissaire aux comptes titulaire</i>	COOPERS & LYBRAND AUDIT <i>demeurant 32 RUE GUERSANT 75017 PARIS</i>
<i>Commissaire aux comptes suppléant</i>	Monsieur NICOLAS YVES <i>né(e) le 21/03/1955 à LA VOULTE SUR RHONE 07800</i> <i>de nationalité Française</i> <i>demeurant 32 RUE GUERSANT 75017 PARIS</i>

RENSEIGNEMENTS RELATIVES A L'ACTIVITE COMMERCIALE

Origine de la société :

Origine du fonds :

Activité :

Adresse de l'établissement principal :

cette société, déjà constituée, transfère son siège de
22 AV MONTAIGNE 75008 PARIS
création d'un fonds de commerce
la fabrication, le traitement, la transformation, la recherche,
l'expérimentation et la vente soit de tous produits chimiques notamment
de ceux destinés à la pharmacie humaine, vétérinaire et à l'alimentation
animale, et conditionnés ou non en vue de la vente au poids médicinal,
soit de compositions, préparations, objet ou articles destinés à l'usage
de la médecine humaine et vétérinaire. Les activités relatives à
l'exploitation de spécialités pharmaceutiques savoir notamment
pharmacovigilance, information médicale et publicité suivi et retrait
éventuel des lots ainsi que les opérations de stockage correspondantes.
20 AVE RAYMOND ARON 92160 ANTONY

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
16 octobre 2003 (16.10.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2003/084919 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07C 213/02, C07D 263/06

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/001117

(22) Date de dépôt international : 9 avril 2003 (09.04.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/04499 11 avril 2002 (11.04.2002) FR

(71) Déposant : AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs: MUTTI, Stéphane; 122, avenue du Maréchal Joffre, F-94170 Le Perreux sur Marne (FR). LAVIGNE, Michel; 4, allée des Acacias, F-91380 Chilly Mazarin (FR). MALEJONOCK, Irina; 97, avenue Paul Vaillant Couturier, F-94400 Vitry sur Seine (FR). CASIMIR, Jean-Paul; 8, avenue de Paris, F-95600 Nanterre (FR).

(74) Mandataire : LE PENNEC, Magali; Aventis Pharma S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 8 avril 2004

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: METHOD FOR PREPARING COMBRETASTATINS

(54) Titre : PROCÉDES DE PRÉPARATION DE COMBRETASTATINES

(57) Abstract: The invention concerns novel methods for preparing combretastatins by Wittig condensation between nitromethoxybenzaldehyde and a trimethoxybenzyl phosphonium salt or inversely a nitromethoxybenzyl phosphonium salt with trimethoxybenzaldehyde or further by a Wittig reaction on the same derivatives whereof the nitro function has been reduced into an amino group.

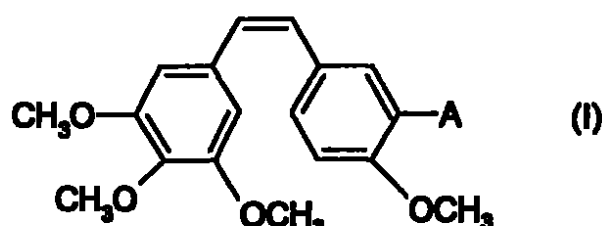
(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux procédés de préparation de combretastatines par condensation de Wittig entre le nitrométhoxy-benzaldéhyde et un sel de phosphonium du triméthoxybenzyle ou l'inverse un sel de phosphonium du nitrométhoxybenzyle avec le triméthoxybenzaldéhyde ou encore une réaction de Wittig sur les mêmes dérivés dont la fonction nitro a été réduite en un groupe aminé.

WO 2003/084919 A3

PROCEDES DE PREPARATION DE COMBRETASTATINES

La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation de combretastatines et de leurs dérivés.

On entend par combretastatines ou encore dérivés du stilbène les
5 dérivés de formule générale suivantes :



dans laquelle A représente un groupe hydroxyle ou un groupe amino ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les sels on peut citer le chlorhydrate, l'acétate, le phosphate, le
10 méthanesulfonate. Quand le composé ou A est un groupe amino il peut aussi être couplé à des acides aminés pour conduire à des amides ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

La synthèse des dérivés du stilbène ou des combretastatines qui
peuvent être sous la forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable ainsi
15 que les compositions pharmaceutiques qui les contiennent sont décrites dans les brevets US 4,996,237 ; US 5,525,632 ; US 5,731,353 et US 5,674,906. Ces brevets décrivent les combretastatines ainsi que leurs métabolites et décrivent leur activité oncologique in vitro.

Selon ces brevets les combretastatines sont préparées à partir de
20 sels de (3,4,5-triméthoxy-benzyle)-triphénylphosphonium qui est condensé sur un 3-nitro ou 3-hydroxy (dont le groupe hydroxyle est protégé) 4-méthoxy benzaldéhyde en présence d'hydruure de sodium ou de dérivés lithiés puis le dérivé obtenu, lorsqu'il est nitré est réduit en présence de zinc. L'isomère de configuration cis est ensuite préparé par action de la lumière
25 ou par séparation chromatographique du mélange.

La présente invention concerne de nouveaux procédés de préparation de combretastatines ou de leurs dérivés ainsi que des améliorations aux procédés existants.

Il a d'abord été découvert un premier procédé vole V0 1 de préparation de dérivés de formule (I) pour lesquels A représente un groupe amino, qui est une amélioration au procédé décrit dans les brevets cités précédemment qui consiste, après la condensation de Wittig en présence
5 de bromure ou de chlorure de (3,4,5-triméthoxy-benzyle)-triphénylphosphonium et du 3-nitro 4-méthoxy benzaldéhyde, à réaliser la réduction en présence de fer, à la place du zinc utilisé dans l'antériorité, ce qui permet d'atteindre un rendement global de la réaction, par rapport à l'aldéhyde engagé, de 60 % (le rendement par rapport à l'aldéhyde engagé
10 dans le brevet US 5,525,632 est compris entre 21 % à 33 %).

Le premier procédé Vole V0 2 consiste à condenser le 3,4,5-triméthoxy-benzaldéhyde avec le bromure ou le chlorure du (4-méthoxy-3-nitro-benzyle)-triphénylphosphonium. Pour l'ensemble de ces deux premiers
15 procédés voies V0 1 et V0 2, on opère en présence d'une base choisie parmi notamment le t-terbutylate de potassium, le t-termylate de sodium, l'hydruide de sodium, le butyllithium, le LDA (Lithium diisopropylamine), le méthylate de sodium, le carbonate de potassium ou les dérivés alcalins des hexaméthyldisilanes.

Cette réaction est mise en œuvre dans des solvants divers comme
20 les éthers (THF), les solvants aprotiques polaires (acétonitrile, NMP, DMF, DMSO), les alcools, les solvants aromatiques ou l'eau, à une température qui sera adaptée par l'homme de l'art à la base utilisée et au solvant utilisé.

Cette réaction en ce qui concerne le premier procédé vole V0 2 est
25 notamment décrite dans la publication de K.G. Piney parue dans Bioorg. Med. Chem. 8(2000) 2417-2425.

Le 2-méthoxy-5-[2-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-vinyl]-nitrophényl est réduit selon le procédé amélioré de l'invention par l'action du fer. Il est
30 avantageux d'utiliser une quantité de fer en excès si l'on veut une transformation complète du produit de départ. Cet excès est avantageusement supérieur à 2 équivalents pour une mole de dérivé nitré de départ.

Il a été prouvé, que la même étape réalisée en présence de zinc dans l'acide acétique, solvant classique des réductions au zinc, ne permet pas d'obtenir une réaction complète (dans le brevet US 5,525,632, le

rendement de réduction réalisé sur l'isomère Z pur varie entre 46 et 66 %), et d'autre part les quantités de zinc utilisées sont énormes et conduisent par conséquence à des déchets industriels considérables, de plus le procédé génère une quantité de composé « azo » importante issu du couplage entre l'5 amino formé et l'intermédiaire nitroso de réduction.

La réduction à l'hydrogène naissant, généré par le formiate d'ammonium -en présence des catalyseurs classiques tels que le palladium ou le platine, entraîne une forte isomérisation de la double liaison en isomère E indésirable ainsi qu'une saturation partielle de la double liaison.

10 La publication de Piney préalablement citée décrit la réduction par l'hydrosulfite de sodium d'un isomère Z nitro pur, obtenu après chromatographie et recristallisation, conduisant à un isomère Z amino avec un rendement de seulement 37%.

15 Les hydrogénations à l'hydrogène moléculaire, catalysées par le platine ou le palladium sont rarement complètes et conduisent surtout à la saturation de la double liaison éthylénique.

Il a également été trouvé un second procédé évitant l'étape de réduction intermédiaire nécessaire lorsque l'on part d'un dérivé nitré. En effet il est beaucoup plus économique de condenser selon une première
20 méthode de mise en œuvre de ce second procédé un bromure ou un chlorure de (3,4,5-triméthoxy-benzyle)-triphénylphosphonium avec un 3-amino 4-méthoxy benzaldéhyde ou encore selon une deuxième méthode de mise en œuvre de ce second procédé le 3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde avec un sel du (3-amino-4-méthoxy-benzyle)- triphénylphosphonium.

25 Ce second procédé selon ses deux variantes nécessite une étape de moins engageant des produits CMR (Cancérogène, Mutagène, toxique pour la Reproduction), comparé au premiers procédés voies V0 1 et V0 2, ce qui au niveau industriel est un avantage du point de vue sécurité et coût de production considérable.

30 Selon le second procédé voie V 03 de mise en œuvre de l'invention, on met en présence le sel du (3,4,5-triméthoxy benzyle)-triphénylphosphonium avec le 3-amino-4-méthoxybenzaldéhyde, la réaction est mise en œuvre, de préférence, en présence d'une base choisie parmi notamment le t-terbutylate de potassium, le t-termylate de sodium, l'hydrure

de sodium, le butyllithium, le LDA, le méthylate de sodium, le carbonate de potassium ou les dérivés alcalins des hexaméthylidisilanes. On préfère utiliser le méthylate de sodium.

5 Cette réaction est mise en œuvre dans des solvants divers comme les éthers (THF), les solvants aprotiques polaires (acétonitrile, NMP, DMF, DMSO), les alcools, les solvants aromatiques ou l'eau, à une température qui sera adaptée par l'homme de l'art à la base utilisée et au solvant utilisé.

10 La température de réaction sera adaptée par l'homme de l'art à la base utilisée, lors de l'utilisation du méthylate, elle est de préférence comprise entre 0 et 10°C. Après réaction, la base utilisée est neutralisée par un acide en solution aqueuse, la phase organique est lavée, concentrée et le produit attendu est obtenu après chromatographie du concentrat brut.

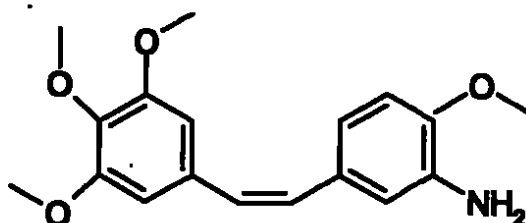
15 Selon le second procédé voie V0 4 de mise en œuvre de l'invention, dans lequel on met en présence le sel du (3-amino-4-méthoxy benzyle)-triphenylphosphonium avec le 3,4,5-triméthoxy-benzaldéhyde, la réaction est, de préférence, mise en œuvre en présence d'une base organique choisie parmi notamment le t-terbutylate de potassium, le teramylate de sodium, l'hydruide de sodium, le butyllithium, le LDA, le méthylate de sodium, le carbonate de potassium ou les dérivés alcalins des hexaméthylidisilanes. On préfère utiliser le méthylate de sodium.

Cette réaction est mise en œuvre dans des solvants divers comme les éthers (THF), les solvants aprotiques polaires (acétonitrile, NMP, DMF, DMSO), les alcools, les solvants aromatiques ou l'eau, à une température qui sera adaptée par l'homme de l'art à la base utilisée et au solvant utilisé.

25 La température de réaction sera adaptée par l'homme de l'art à la base utilisée, lors de l'utilisation du méthylate, elle est de préférence comprise entre 0 et 10°C. Après réaction, la base utilisée est neutralisée par un acide en solution aqueuse, la phase organique est lavée, concentrée et le produit attendu est obtenu après chromatographie du concentrat brut.

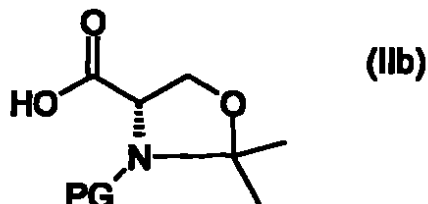
30 Le dérivé obtenu selon le second procédé voie V0 3 ou V0 4 ou lors de la deuxième étape du premier procédé voie V0 1 ou V0 2 présente la formule suivante :

5



formule (IIa)

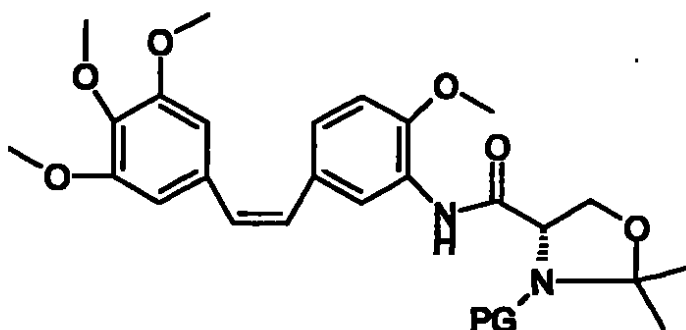
Il est avantageux, lorsque l'on cherche à coupler la sérine avec le composé de formule (IIa) d'engager de la L-sérine doublement protégée sur l'azote de la sérine et sur la fonction hydroxyle de formule générale (IIb)



(IIb)

5

où PG représente un groupe protecteur de la fonction amine connu de tout homme de l'art pour donner un intermédiaire nouveau de formule générale suivante :



(III)

10 qui est ensuite clivé de préférence simultanément à l'ouverture du cycle par hydrolyse acide selon une réaction de déprotection connue de tout homme de l'art. De préférence le groupe PG des formules (IIb) ou (III) représente un groupe protecteur choisi parmi les groupes suivants : ter-butoxycarbonyl, le benzyloxycarbonyl (CBZ) ou le 9-fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc).

15 Le composé de formule (III) ci-dessus est nouveau et est revendiqué en tant que tel.

La condensation est avantageusement réalisée en présence de EDCI (chlorure de 1-éthyl 3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide) ou en présence de DCC (dicyclohexylcarbodiimide) et de HOBT (hydroxybenzotriazole) ou
20 encore en présence de DCC (dicyclohexylcarbodiimide) et de HOSU

(N-Hydroxy succinimide) ou enfin en présence de TOTU (O-[(Ethoxycarbonyl) cyanométhylèneamino]-N,N,N,N-tétraméthyluronium tétrafluoroborate ou de HBTU (O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N,N-tétraméthyluronium hexafluoro-phosphate) ou de N-N carbonyldiimidazole.

5 La réaction est de préférence mise en œuvre dans un solvant inerte vis-à-vis de la réaction qui est choisi notamment parmi les solvants aprotiques polaires tels que l'acétonitrile, le diméthylformamide, le tétrahydrofurane ou les solvants aliphatiques chlorés tels que le dichlorométhane ou enfin les esters.

10 Le couplage sur le dérivé de formule (IIa) peut aussi bien être réalisé par l'action d'un anhydride mixte, synthétisé in-situ entre un chloroformate ou un chlorure d'acide carboxylique par exemple de pivaloyle et la L-sérine doublement protégée de formule (IIb) en présence d'une base tertiaire du type NMM (N-méthyl morpholine) dans des solvants divers inertes vis-à-vis
15 de la réaction, esters, éthers, solvants chlorés, acétonitrile, etc. l'anhydride mixte est préparé de préférence à une température comprise entre 0 et 10°C puis la réaction est réalisée à température ambiante. Après réaction on hydrolyse le milieu réactionnel avec une solution aqueuse puis on décante le milieu et la phase organique obtenue est lavée avec une base
20 hydroxylée.

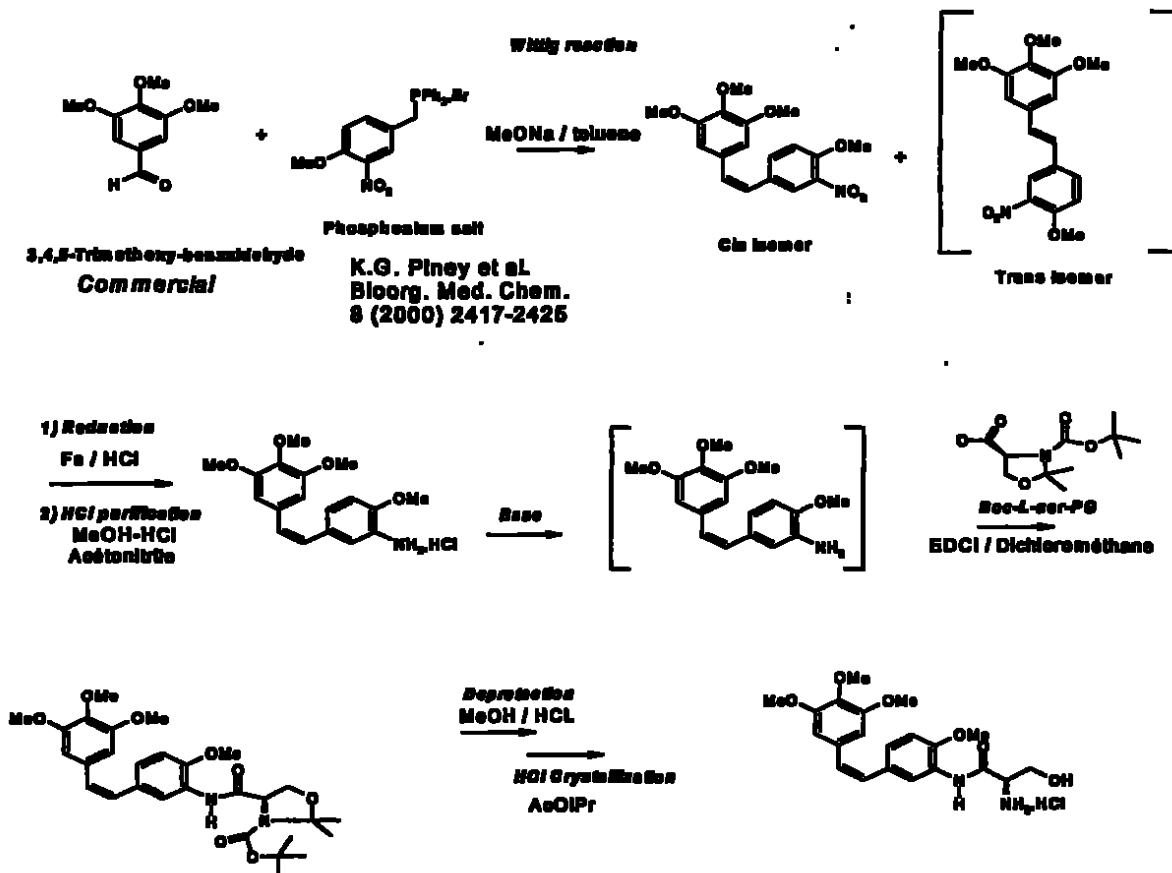
La double déprotection du composé de formule (III) est réalisée par l'action d'un acide organique ou inorganique, on préfère utiliser l'acide chlorhydrique concentré aqueux en milieu alcoolique. La température de
25 réaction est comprise selon un meilleur moyen de mise en œuvre de l'invention entre 50 et 70°C.

L'invention sera plus complètement décrite à l'aide des exemples suivants qui ne doivent pas être considérés comme limitatifs de l'invention.

La composition des mélanges, le suivi et l'évolution des réactions ainsi que le rendement des produits/intermédiaires non isolés et leurs titres
30 sont déterminés par analyse CLHP (Chromatographie Liquide Haute Performance).

Exemple 1 - premier procédé voie V0 2 selon l'invention

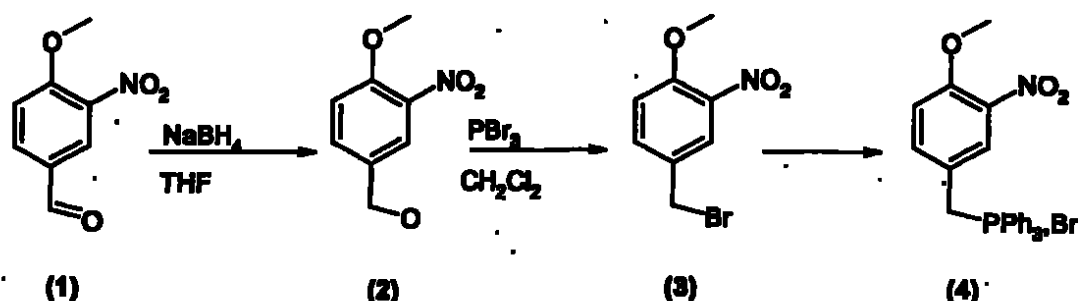
Chlorhydrate du (Z)-N-[2-méthoxy-5-[2-(3,4,5-(triméthoxy-phényl) vinyl] phényl]-L-sérinamide

Schéma général de la synthèse**5 Le nouveau procédé, dit «Wittig Inverse» à partir de bromure de (4-méthoxy-**

3-nitrobenzyl)-triphenylphosphonium et de 3,4,5-triméthoxy-benzaldéhyde permet d'obtenir le mélange d'isomères Z et E de 2-méthoxy-5-[2-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-vinyl]-nitro-phényl avec un ratio Z/E de 75/25.

Ce ratio est suffisamment élevé en isomère nitro Z pour pouvoir engager directement le mélange Z/E en réduction et obtenir par cristallisation du chlorhydrate, l'isomère amino Z avec un titre CLHP de 97 % NI (normalisation interne).

La préparation du bromure du (4-méthoxy-3-nitro-benzyl)-triphenylphosphonium (4) est effectuée selon l'exemple suivant :



Alcool -3-nitro-4-méthoxy-benzyle (2) :

Dans un tricol de 2 litres muni d'une agitation mécanique, d'un thermomètre, d'un tube Y, d'un entonnoir d'addition pour solide et d'un réfrigérant surmonté d'un compte-bulles, 90,5 g de 3-nitro-4-méthoxy-benzaldéhyde (1) sont chargés, suivis de 450 ml de THF et de 90 ml d'éthanol. On refroidit la solution jaune pâle obtenue à 10°C, puis on charge 10 g de borohydrure de sodium en 40 minutes à 10/15°C (la réaction est très exothermique et la température doit être maintenue avec un bain de glace acétone), en fin d'addition la solution brune vire au bleu marine. La solution est agitée 30 minutes à 10°C, on contrôle la fin de réaction par CCM (chromatographie sur couche mince) et on agite encore 1 heure à 10°C puis on laisse la température revenir à l'ambiante.

L'entonnoir d'addition est remplacé par une ampoule de coulée isobare de 500 ml par laquelle on coule gouttes à gouttes 300 ml d'eau distillée en 30 minutes en maintenant le milieu à 20°C. On observe un dégagement gazeux en début de coulée.

Le milieu est concentré aux 2/3 à l'évaporateur rotatif (50°C/20 mmHg) un produit blanc cristallise dans le concentrat aqueux sous forme de blocs.

La phase aqueuse refroidie est extraite par 250 ml puis 150 ml de dichlorométhane, les phases organiques réunies sont lavées par 250 ml d'eau distillée, puis séchées sur sulfate de magnésium.

Après filtration la solution chlorométhylénique est engagée telle quelle dans la réaction de bromation suivante.

Le rendement de cette étape est considéré comme étant de 100 %.

NB : l'alcool (2) est commercial mais très peu disponible

3-nitro-4-méthoxy-bromobenzyle (3):

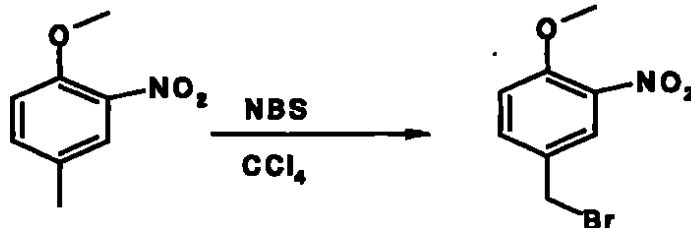
Dans un tricol de 1 litre muni d'une agitation mécanique, d'un thermomètre, d'un tube Y, d'une ampoule de coulée et d'un réfrigérant surmonté d'un compte-bulles, on charge la solution chlorométhylénique d'alcool 3-nitro-4-méthoxy benzylique (2) et on ajoute 100 ml de dichlorométhane. La solution
5 agitée est refroidie à 5°C puis on coule goutte à goutte en maintenant la température à 5°C, 135,4g de tribromure de phosphore.

La solution est agitée 1 heure 30 minutes à 5°C on contrôle la fin de réaction par CCM puis on coule goutte à goutte en maintenant la température à 15°C, 250 ml de solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, il se produit un
10 très fort dégagement gazeux avec léger retard pendant la coulée.

Le milieu décanté en ampoule est lavé successivement par 250 ml d'eau distillée et 200 ml de solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à l'évaporateur rotatif (50°C/20 mmHg).

15 On obtient 119 g de solide sous forme d'aiguilles feutrées jaune-vert avec un rendement chimique sur 2 étapes de 97 %.

NB : Ce produit (3) peut aussi être préparé selon le schéma suivant décrit dans la publication K.G. Piney et al. *Bborg. Med. Chem.* 8 (2000) 2417-2425



Bromure de (3-nitro-4-méthoxy-benzyl)-triphénylphosphonium (4):

20 Dans un tricol de 2 litres, muni d'une agitation mécanique, d'un thermomètre, d'un tube Y, d'un entonnoir d'addition pour solide et d'un réfrigérant surmonté d'un compte-bulles, 119 g de 3-nitro-4-méthoxy-bromobenzyle (3) sont chargés sur un pied agité de 1000 ml de toluène, le milieu tiédi à 25°C passe en solution. On ajoute alors 126,5 g de triphénylphosphine, la solution
25 obtenue est chauffée progressivement à 60°C, dès 30°C il se forme un précipité. Le milieu est maintenu 4 heures à 60/65°C puis refroidi à 30°C, filtré

sur verre fritté, lavé sur filtre par 2 fois 300 ml de toluène, essoré et séché à l'étuve (35°C/20 mmHg/20 heures).

On obtient 217g de bromure de (4-méthoxy-3-nitro-benzyl)-triphénylphosphonium avec un rendement chimique de 88 %.

5 Synthèse décrite dans la publication : (solvant utilisé : dichlorométhane)

K.G. Plney et al. Bloorg. Med. Chem. 8 (2000) 2417-2425

Spectre n° = 4 865 - V

10 Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 3,90 (s : 3H) ; 5,26 (d, J = 15 Hz : 2H) ; 7,33 (mt : 2H) ; 7,41 (mt : 1H) ; de 7,65 à 8,05 (mt : 15H).

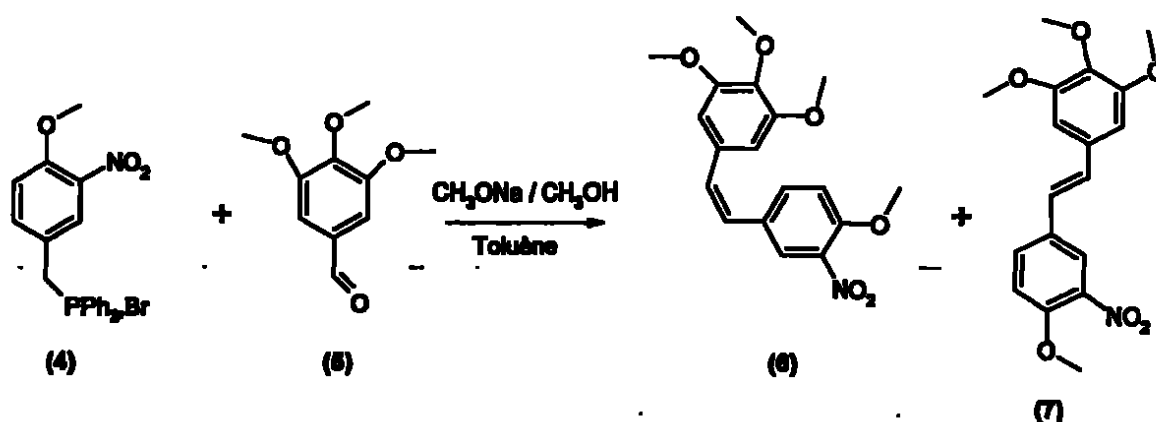
Spectre de masse n°212217, m=428

	El	m/z=262	$[\text{PPh}_3]^+$	pic de base
	DCI	m/z=445	MNH_3^+	
		m/z=428	M^+	
15		m/z=263	$[\text{PPh}_3\text{H}]^+$	pic de base

Spectre IR 428469 KBr

2869; 2843; 2776; 1619; 1527; 1438; 1362; 1287; 1270; 1111; 752; 692 et 502 cm^{-1}

20 Mélange Z et E de 2-méthoxy-5-[2-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-vinyl]-nitro-phényl (6) et (7) :



Dans un tricol de 2 litres, muni d'une agitation mécanique, d'un thermomètre, d'un tube Y, d'une ampoule de coulée et d'un réfrigérant surmonté d'un

compte-bulles, on charge à 20°C et sous azote, 54,7g de 3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde (5), 148,6g de bromure du (4-méthoxy-3-nitro-benzyl)-triphenylphosphonium (4) et 1300 ml de toluène.

- 5 La suspension agitée est refroidie à 5°C à l'aide d'un bain de glace, puis on coule à 5°C en 40 minutes, 63,2 g d'une solution de méthylate de sodium à 25 % p/p dans le méthanol.

Au fur et à mesure de la coulée la suspension passe du blanc cassé au jaune puis au brun.

- 10 On agite 1 heure à 5°C, la fin de réaction est contrôlée par CLHP (consommation totale de l'aldéhyde), 3 g (0,05 mole) d'acide acétique sont alors ajoutés.

La suspension est chauffée à 40°C et maintenue 30 minutes à 40°C, à cette température, seuls les sels restent insolubles, on filtre à 40°C sur verre fritté N°3 et on lave les sels sur filtre par 3 fois 100 ml de toluène.

- 15 Le filtrat est rechargé en ballon avec 250 ml d'eau distillée, le mélange bi-phasique est agité 20 minutes à 40°C puis décanté en ampoule. La phase toluénique est lavée par encore 2 fois 250 ml d'eau distillée puis concentrée à sec à l'évaporateur rotatif.

- 20 Le culot est repris par 600 ml d'isopropanol et 12 ml de toluène à 40°C, l'attenué commence à cristalliser, on laisse sous agitation lente la température revenir à l'ambiante jusqu'au lendemain.

La suspension agitée est refroidie et maintenue 1 heure à 5°C puis filtrée sur verre fritté, le gâteau est lavé par 2 fois 125 ml d'isopropanol, essoré et séché à l'étuve sous vide (35°C / 30mmHg / 18 heures).

- 25 On obtient 91,7 g d'un mélange d'isomères Z et E (6) et (7) avec un ratio Z/E de 75/25 (CLHP NI) et un rendement de 95 %.

Synthèse décrite dans la publication : (solvant utilisé : dichlorométhane : base utilisée : NaH)

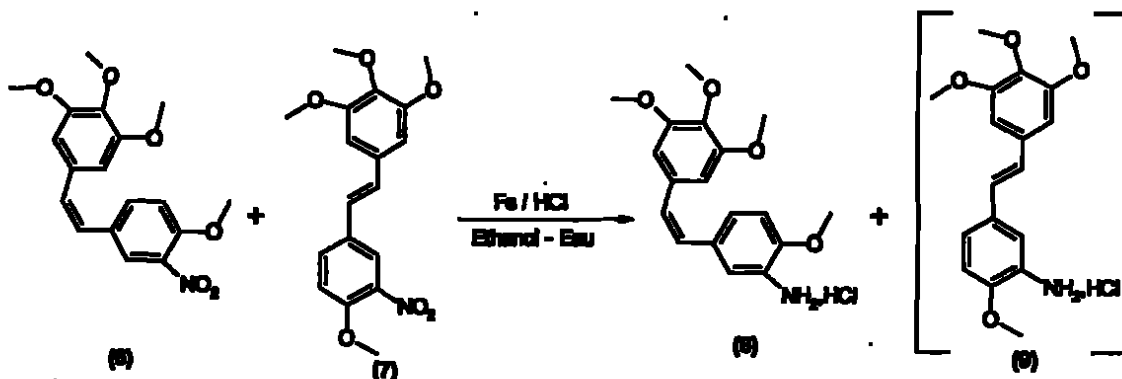
K.G. Pliny et al. Bloorg. Med. Chem. 8 (2000) 2417-2425

- 30 NB : De nombreuses conditions opératoires ont été expérimentées telle que :
Solvants : THF, acétonitrile, méthanol et autres alcools, dichlorométhane, NMP, DMF, DMSO, etc...

Bases : t-butylate de potassium, t-amylate de sodium, soude, NaH, BuLi/LDA, carbonate de potassium, etc.

Températures : de -10°C au reflux de certains solvants

5 Chlorhydrate du Z-2-méthoxy-5-[2-(3,4,5-triméthoxyphényl)-vinyl]-phénylamine (8) :



10 Dans un tricol de 2 litres muni d'une agitation mécanique, d'un thermomètre, d'un tube Y, d'un entonnoir d'addition pour solide, d'un réfrigérant surmonté d'un compte-bulles et d'un bain chauffant, on charge à 20°C et sous azote 80 g de mélange Z et E 75 / 25 de 2-méthoxy-5-[2-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-vinyl]-nitro-phényl (6) et (7), 640 ml d'éthanol absolu et 160 ml d'eau distillée.

On agite rapidement et on chauffe au bain d'huile, à 50°C on ajoute à la suspension 7,8 ml d'acide chlorhydrique 6N puis on monte la température du milieu à $77 \pm 2^\circ\text{C}$, le milieu est presque soluble.

15 On ajoute en 5 minutes par fractions, 52 g de fer en poudre. Dès le premier ajout le milieu passe en solution puis un dépôt noirâtre se forme sur les parois du ballon.

On maintient 2 heures à $77 \pm 2^\circ\text{C}$, on contrôle par CLHP la disparition des nitros (6) et (7) de départ.

20 On laisse refroidir à 40°C et on filtre le milieu sur verre fritté garni de celcel, le gâteau est rincé par 2 fois 160 ml de mélange éthanol/eau 80/20.

Le filtrat, eaux mères et eaux de lavage, est concentré à l'évaporateur rotatif, dès que l'azéotrope a été chassé une huile commence à précipiter dans la phase aqueuse résiduelle.

On extrait cette phase aqueuse en ampoule par 2 fois 300 ml de dichlorométhane puis on lave la phase organique par 2 fois 300 ml de solution aqueuse demi-saturée de chlorure de sodium et par 300 ml d'eau distillée.

- 5 La phase organique est concentrée à sec à l'évaporateur rotatif, on obtient 76 g d'une huile qui présente un ratio Z/E de 80/20 en CLHP. Cette huile est dissoute dans 501 ml de méthanol et transvasée dans un ballon de 1 litre agité, on ajoute alors 100 ml de méthanol chlorhydrique 2,32N, on amorce et on laisse précipiter la nuit sous agitation.
- 10 La quantité de méthanol + méthanol chlorhydrique est telle que la concentration finale en isomère Z (déterminée par CLHP) soit égale à 8,8 % p/v.

Le lendemain le milieu est filtré sur verre fritté, le gâteau séché pèse 8,2 g et n'est composé que d'isomère E (CLHP).

- 15 Le filtrat (693 g) ratio Z/E = 86/14 (CLHP NI) est concentré au demi à l'évaporateur rotatif, on ajoute aux 347 g de concentrat, 400 ml d'acétonitrile et on reconcentre jusqu'à obtenir à nouveau un concentrat de 347 g. On ajoute alors 1000 ml d'acétonitrile et on concentre jusqu'à début de cristallisation, le concentrat est alors transvasé dans un ballon de 4 litres agité contenant
- 20 1500 ml d'acétonitrile à 60°C le milieu précipite abondamment.

On maintient 2,5 heures à 60°C sous agitation, on laisse refroidir à 30°C en 1 heure environ, la bouillie est filtrée sur verre fritté, l'isomère E (9) est soluble dans le filtrat, le gâteau est lavé par 2 fois 200 ml d'acétonitrile et séché à l'étuve (35°C / 30 mmHg / 18 heures).

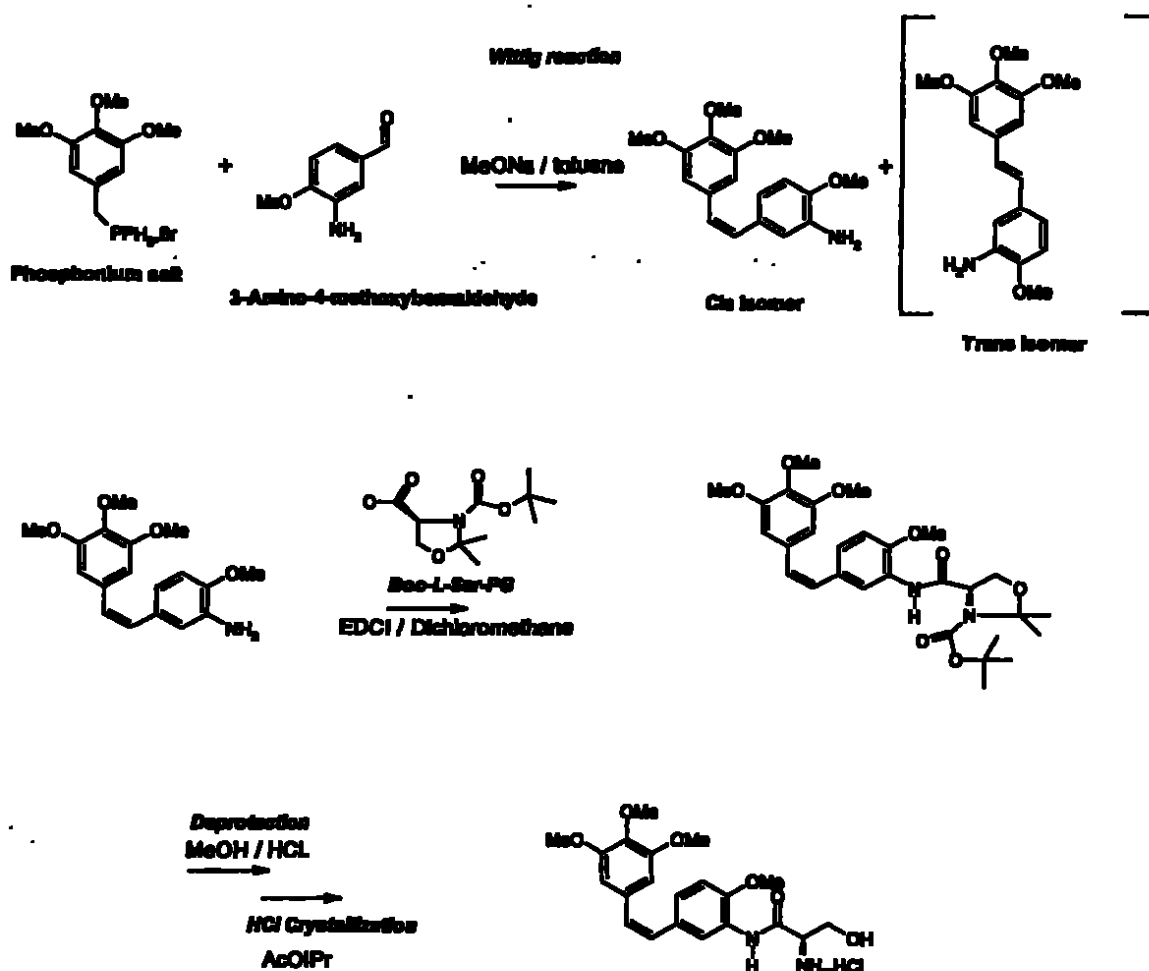
- 25 On obtient 45,7 g de Z- 2-méthoxy-5-[2-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-vinyl]-phénylamine (8) avec un titre CLHP NI de 97 % et un rendement tel quel de 56 % soit un rendement en isomère Z obtenu sur isomère Z engagé de 72 %.

EXEMPLE 2 - Synthèse selon le second procédé voie V0 3 selon l'invention

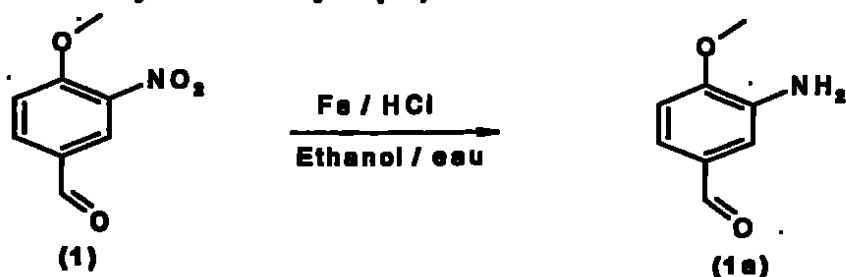
- 30 L'intérêt du second procédé voie V0 3 par rapport au premier procédé voie V0 2 dit de «Wittig inverse» est de réaliser la réaction de Wittig entre un produit déjà réduit, l'amino aldéhyde (1a) et le phosphonium (2a) et donc de supprimer une étape chimique engageant des produits CMR.

Chlorhydrate du (Z)-N-[2-méthoxy-5-[2-(3,4,5-triméthoxy-phényl) vinyl] phényl]-L-sérinamide

Schéma général de la synthèse



3-Amino-4-méthoxy-benzaldéhyde (1a) :



Dans un tricol de 2 litres inerté à l'argon et muni d'une agitation mécanique, d'un thermomètre, d'un tube Y, d'un entonnoir d'addition pour solide, d'un réfrigérant surmonté d'un compte-bulles et d'un bain chauffant, on charge

20 g de 3-nitro-4-méthoxy-benzaldéhyde (1) et 350 ml d'éthanol absolu, on agite, on chauffe à 60°C, le milieu passe en solution.

5 A 60°C, on ajoute goutte à goutte 115 ml d'eau distillée puis 14 ml d'acide chlorhydrique 2N. On introduit alors par petites fractions 24,7 g de fer en poudre.

On laisse la température du milieu revenir à l'ambiante en 2 heures. La réaction est complète (CCM).

10 Le milieu est filtré sur célite et concentré sous vide, le culot est repris au dichlorométhane et la solution organique est lavée 2 fois à l'eau distillée puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous vide.

On obtient 16 g de (1a) brut qui sont chromatographiés sur colonne de silice élue au dichlorométhane.

On obtient 2 fractions contenant l'attendu propre qui après concentration délivrent 11,5 g de (1a) pur, soit un rendement de 69 %.

15 Spectre n°2810-V de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm) : 3,88 (s : 3H) ; 5,11 (mf : 2H) ; 7,01 (d, J = 8 Hz : 1H) ; 7,14 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,18 (d, J = 8 Hz : 1H) ; 9,53 (s : 1H).

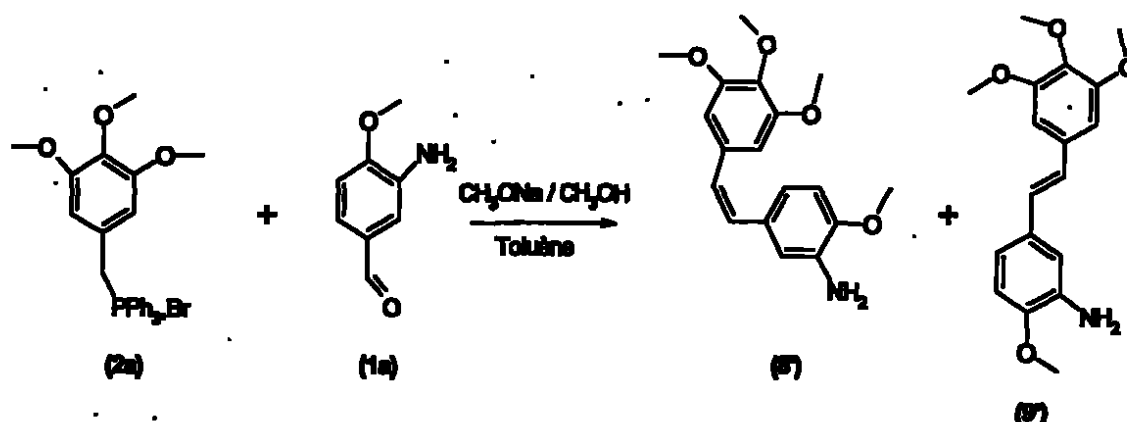
Spectre de masse n°210112, m=151

20	El.	m/z=151	M ⁺	pic de base
		m/z=136	[M - CH ₃] ⁺	
		m/z=108	[136 - CO] ⁺	
		m/z=80	[108 - CO] ⁺	

Spectre IR : 425135 KBr

25 3464; 3437; 3367; 3349; 1675; 1655; 1582; 1513; 1293; 1241; 1139; 1023; 803 et 640 cm⁻¹

Z et E -2-méthoxy-5-[2-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-vinyl]-phénylamine (8') et (9') :



NB : Le phosphonium (2a) est une matière première déjà décrite dans le brevet original Ajinomoto Co., Ltd US 5,525,632 et WO 01/12579 A2.

- 5 Dans un tricol de 250 ml inerté à l'azote et muni d'une agitation magnétique, d'un thermomètre, d'un tube Y, d'une ampoule de coulée, d'un réfrigérant surmonté d'un compte-bulles et d'un bain réfrigérant, on charge 8,0 g de phosphonium (2a) puis 2,20 g d'amino benzaldéhyde (1a) et 100 ml de toluène. La suspension agitée est refroidie à 5°C et on coule en 15 minutes 3,51 ml de méthylate de sodium en solution méthanolique à 25 % p/p. Après
- 10 2,5 heures à 5°C la réaction reste incomplète (TT : 45 %) mais n'évolue plus (CLHP) et le ratio Z/E est de 61/39. On coule alors 0,2 ml d'acide acétique dilué dans 50 ml d'eau la température monte à 13°C on agite 30 minutes puis on décante en ampoule, la phase organique est concentrée sous vide au rotavapor et on obtient 8 g d'huile jaune.
- 15 En CLHP cette huile contient de l'aldéhyde de départ de la phosphine oxyde et le mélange Z / E attendu avec un ratio de 61/ 39.

L'huile est chromatographiée sur colonne de silice (40 parties p/p) éluée par un mélange de cyclohexane / acétate d'éthyle/ triéthylamine (50/50/2).

- 20 2 séries de fractions réunies sont concentrées à sec, le premier extrait sec de 360 mg contient isomère Z à 93 % + impuretés non identifiées, le second de 2,09 g contient de l'aldéhyde de départ et un mélange Z/E représentant 39 et 37,5 % en CLHP NI.

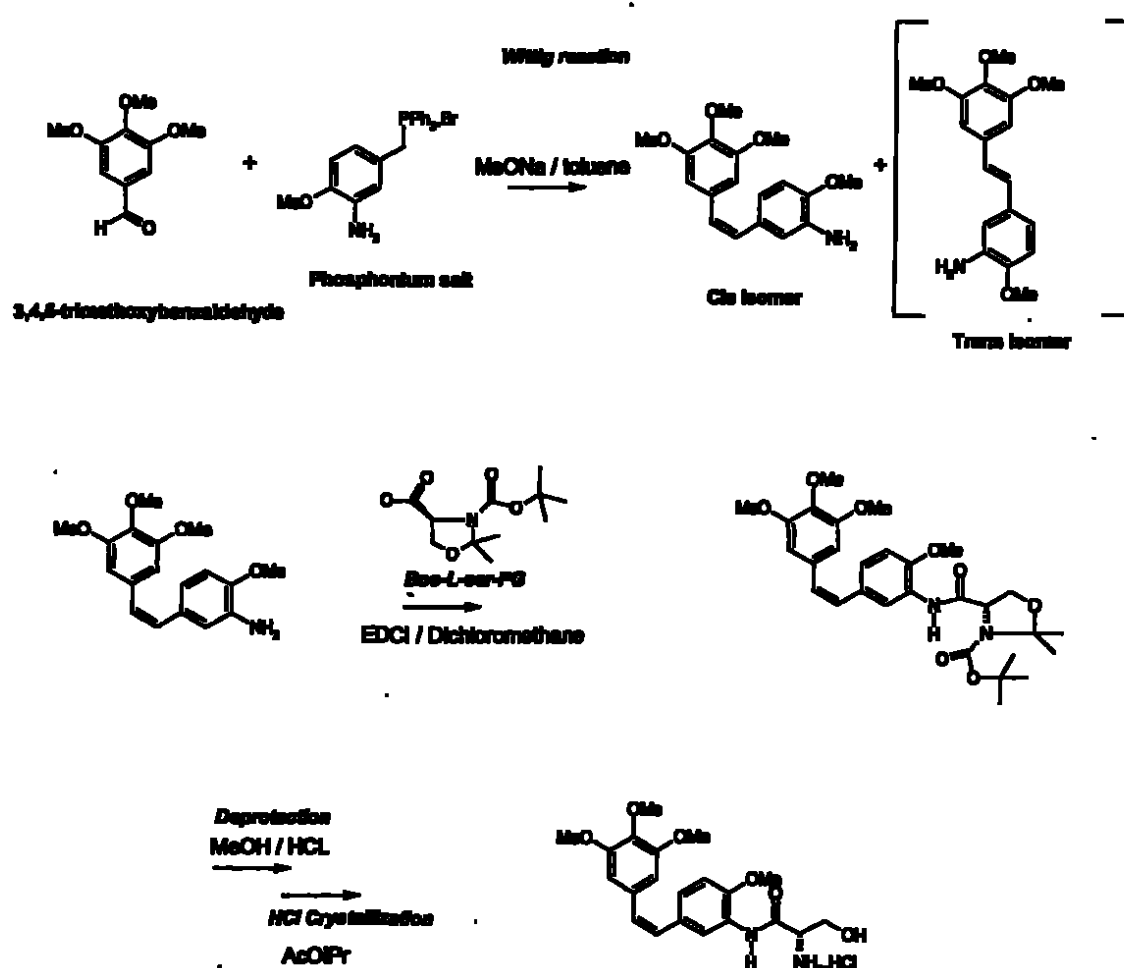
Le bilan pondéral en isomère Z (8') déterminé par CLHP NI est de 1,15 g sur 2,20 g d'aldéhyde engagé soit un rendement de 24 %.

EXEMPLE 3 - Synthèse selon le second procédé voie V0 3 selon l'invention

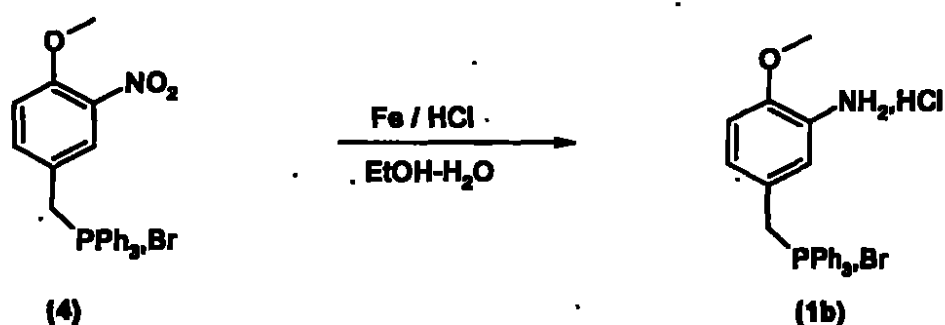
Comme pour la voie V0 2, l'intérêt de la voie V0 3 par rapport au premier procédé voie V0 2 dit de «Wittig inverse» est de réaliser la réaction de Wittig entre un produit déjà réduit, le bromure de (3-amino-4-méthoxy-benzyle)-triphénylphosphonium (1b) et le 3,4,5-triméthoxy benzaldéhyde (5) et donc de supprimer une étape chimique engageant des produits CMR.

Chlorhydrate du (Z)-N-[2-méthoxy-5-[2-(3,4,5-(triméthoxy-phényl) vinyl] phényl]-L-sérinamide

Schéma général de la synthèse



Bromure de (4-méthoxy-3-amino-benzyle)-triphénylphosphonium (1b)



Dans un tricol d'1 litre muni d'une agitation mécanique, d'un thermomètre, d'un tube Y, d'un entonnoir d'addition pour solide, d'un réfrigérant surmonté d'un compte-bulles et d'un bain chauffant, on charge 30 g de (4), 240 ml d'éthanol et 60 ml d'eau distillée.

Sur la suspension agitée, on ajoute 1,76 ml d'acide chlorhydrique 6N et on chauffe à 70°C.

On additionne alors en 15 minutes par petites fractions, 9,9 g de fer en poudre le milieu reste insoluble. Le milieu est maintenu 2 heures à 75°C, les organiques passent lentement en solution tandis qu'un dépôt brunâtre de fer et d'oxyde de fer se forme.

Après contrôle CLHP il reste encore 5 % de départ, on ajoute à nouveau 2 g de fer et on poursuit le chauffage pendant 1 heure, le TT est complet.

On refroidit à 40°C le milieu est filtré sur clarcel, rincé par 100 ml d'éthanol à 20 % d'eau et le filtrat est concentré à sec sous vide au rotavapor.

Le culot est repris par 300 ml d'isopropanol et cristallise dans le milieu, on agite et on chauffe à 50°C et le milieu repasse en solution. On coule alors 14 ml d'isopropanol chlorhydrique 5N, le milieu précipite, on maintient 1 heure à 50°C puis on laisse revenir à l'ambiante.

La bouillie est filtrée sur verre frittée, le gâteau est lavé par 50 ml d'isopropanol, essoré à fond et séché à l'étuve sous vide.

On obtient 27,3 g de (1b) avec un rendement tel quel de 89,9 %.

Spectre n° 4584-V de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm) : 3,78 (s : 3H) ; 5,03 (d large, $J = 15$ Hz : 2H) ; 6,43 (mf : 1H) ; 6,62 (s large : 1H) ; 6,82 (d large, $J = 8$ Hz : 1H) ; de 7,60 à 8,00 (mt : 15H).

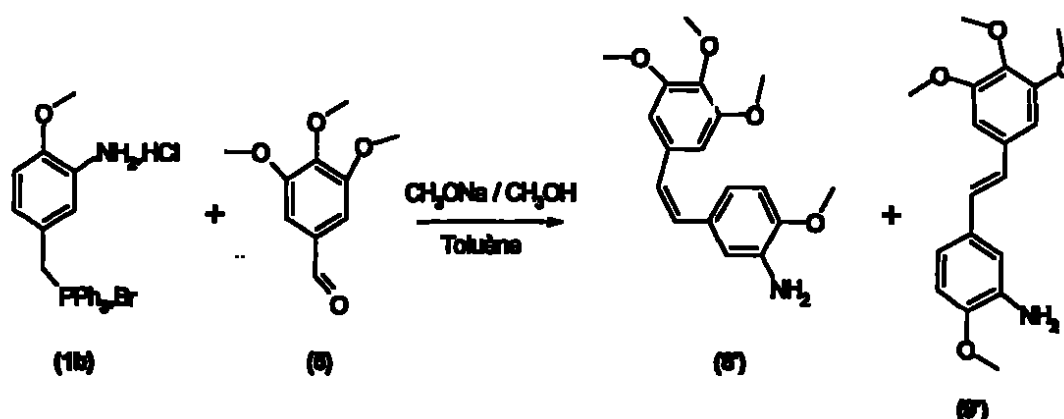
Spectre de masse n°211915, $m=397$

5	EI	m/z=397	M ⁺	
		m/z=382	[M - CH ₃] ⁺	
		m/z=262	[PPh ₃] ⁺	pic de base
	DCI	m/z=398	MNH ₄ ⁺	
		m/z=263	[PPh ₃ H] ⁺	pic de base

Spectre IR 426386 KBr

3254; 2474; 1920; 1628; 1520; 1439; 1433; 1279; 1110; 736; 690; 527 et 511 cm⁻¹

10 Z et E -2-méthoxy-5-[2-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-vinyl]-phénylamine (8') et (9')



15 Dans un tricol de 250 ml inerté à l'azote et muni d'une agitation magnétique, d'un thermomètre, d'un tube Y, d'une ampoule de coulée, d'un réfrigérant surmonté d'un compte-bulles et d'un bain réfrigérant, on charge 11,02 g de (1b), 4 g de (5) et 70 ml de toluène.

20 La suspension agitée est refroidie à 5°C et on coule en 15 minutes, 4,92 ml de solution de méthylate de sodium dans le méthanol à 25 % p/p. On agite la suspension 2,5 heures à 5°C puis on coule alors 0,2 ml d'acide acétique dilué dans 50 ml d'eau, la température monte à 14°C et le milieu devient très épais, on dilue avec 10 ml de toluène et 10 ml d'eau, il reste un insoluble brun.

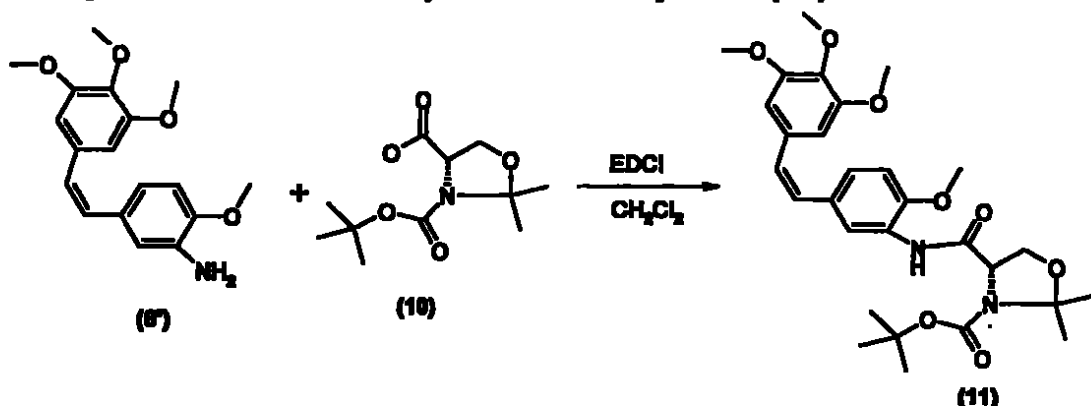
25 Le mélange est filtré sur ciarcel, le gâteau est lavé par 3 fois 50 ml de toluène (les lavages ne contiennent pratiquement que de l'aldéhyde de départ et ne sont pas jointes au filtrat bi-phasique), le filtrat limpide (pH 12) est décanté en ampoule et la phase organique est concentrée à sec sous vide à 40°C le ratio Z/E déterminé par CLHP NI est de 43/57.

L'huile brune obtenue (4 g) est chromatographiée sur colonne de silice (100 parties p/p) éluée par un mélange de cyclohexane/ acétate d'éthyle/ triéthylamine (50/50/2).

2 séries de fractions réunies sont concentrées à sec, le premier extrait sec de 1,1 g contient 14 % d'isomère E et 59 % de Z, le second pèse 1,08 g et contient 86 % d'isomère E et 7 % de Z.

Le bilan pondéral en isomère Z (8') déterminé par CLHP NI est de 0,725 g sur 4 g d'aldéhyde engagé soit un rendement tel quel de 11,3 %.

10 Z-4-[2-méthoxy-5-[2-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-vinyl]-phénylcarbamoyl]-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester (11) :



Libération de la base (8') à partir du chlorhydrate (8) :

Dans un erlenmeyer de 1 litre on charge 44 g de (8), 16 g d'hydrogénocarbonate de sodium puis 200 ml d'eau distillée et 375 ml de dichlorométhane. On agite 20 minutes à l'ambiante, on obtient deux phases limpides.

La phase organique est séparée par décantation, séchée sur sulfate de sodium puis filtrée.

On obtient environ 400 ml de solution chlorométhylénique contenant (8').

20 Obtention du 2,2-diméthyl-oxazolidine-3,4-dicarboxylic acid-3-ter-butyl ester (10)

Ce produit est bien que commercial est très peu disponible, il a donc été préparé par saponification à la lithine de son ester méthylique selon selon : J. ORG. CHEM. 63 (12) P. 3983 (1998).

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 1,38 (s : 3H) ; 1,45 (s : 9H) ; 1,55 (s : 3H) ; 3,95 (mt : 1H) ; 4,16 (mt : 1H) ; 4,31 (mt : 1H) ; de 12,50 à 13,10 (mf étalé : 1H).

Spectre de masse: $n^\circ 213135$, $m=245$

- | | | | | |
|---|-----|-----------|---------------------------------|-------------|
| 5 | DCI | $m/z=263$ | MNH_4^+ | |
| | | $m/z=246$ | MH^+ | |
| | | $m/z=207$ | $[\text{MNH}_4 - \text{tBu}]^+$ | pic de base |
| | | $m/z=146$ | $[\text{MH} - \text{BOC}]^+$ | |

Spectre IR : 426759 KBr

- 10 1744; 1704; 1638; 1407; 1368; 1164; 1104; 856; 836 et 623 cm^{-1}

Couplage :

- 15 Dans un tricol de 2 litres muni d'une agitation mécanique, d'un thermomètre, d'un tube Y, d'un entonnoir d'addition pour solide, d'un réfrigérant surmonté d'un compte-bulles et d'un bain de glace, on charge la solution de (8'), on ajoute 600 ml de dichlorométhane et on refroidit sous agitation.

A 5°C on additionne 42,9 g de 2,2-diméthyl-oxazolidine-3,4-dicarboxylic acid-3-ter-butyl ester (10) qui passent en solution puis on ajoute par fractions entre 5 et 10°C, 48 g de 1-éthyl 3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide, hydrochloride (EDCI).

- 20 On laisse lentement le milieu revenir à l'ambiante en laissant fondre la glace du bain au cours de la nuit.

Le lendemain, on ajoute 330 ml d'eau distillée et on agite vigoureusement. En 30 minutes le milieu se trouble (hydrolyse de l'EDCI) on maintient l'agitation pendant encore 30 minutes.

- 25 Le milieu est décanté en ampoule et la phase organique est lavée successivement par 2 fois 280 ml de soude 0,55 N puis par 300 ml d'eau distillée.

La phase organique est concentrée à sec à l'évaporateur rotatif (50°C / 50 mmHg)

- 30 On obtient 79,4 g d'une huile collante (11) qui durcit à 20°C avec un rendement pondéral sur (8) engagé de 117 %.

Spectre $n^\circ = 5\ 578 - \text{V}$

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , à une température de 373 K, δ en ppm) : 1,41 (s : 9H) ; 1,53 (s : 3H) ; 1,64 (s : 3H) ; 3,64 (s : 6H) ; 3,71 (s : 3H) ; 3,86 (s : 3H) ; 3,99 (dd, $J = 9$ et 3 Hz : 1H) ; 4,19 (dd, $J = 9$ et 7 Hz : 1H) ; 4,52 (dd, $J = 7$ et 3 Hz : 1H) ; 6,48 (d, $J = 12,5$ Hz : 1H) ; 6,55 (d, $J = 12,5$ Hz : 1H) ; 6,58 (s : 2H) ; 7,02 (mt : 2H) ; 8,13 (s large : 1H) ; 8,82 (s large : 1H).

Spectre de masse n°213565, $m=542$

DCI	$m/z=560$	MNH_4^+	pic de base
	$m/z=543$	MH^+	
10	$m/z=504$	$[\text{MNH}_4 - \text{tBu}]^+$	
	$m/z=443$	$[\text{MH} - \text{BOC}]^+$	

Spectre IR 425857 CCl_4

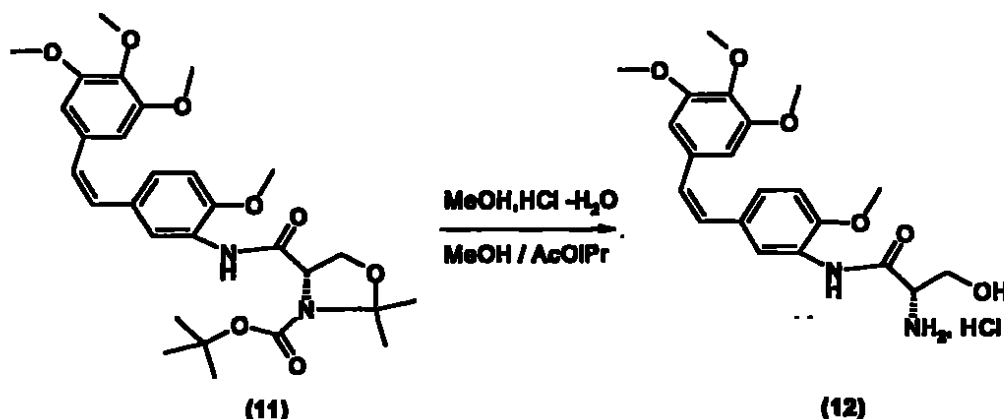
3409; 2982; 2938; 2837; 1712; 1698; 1534; 1363; 1249; 1133; 1092 et 851 cm^{-1}

15 D'autres conditions de couplage ont été mises en œuvre telles que :

- Anhydride mixte (chlorure de pivaloyle / (10))
- DCC / HOBT - DCC / HOSU - TOTU-N-N carbonyldimidazole - etc..
- Dans Acétonitrile , DMF, THF, Dichlorométhane, ester, etc..

L'EDCI, HCl dans le dichlorométhane a donné le meilleur résultat.

20 Chlorhydrate du (Z)-N-[2-méthoxy-5-[2-(3,4,5-(triméthoxy-phényl) vinyl] phényl]-L-sérinamide



Dans un tricol de 1 litre muni d'une agitation mécanique, d'un thermomètre, d'un tube Y, d'un réfrigérant surmonté d'un compte-bulles et d'un bain chauffant, on charge à 20°C 61,8 g de (11) en solution dans 54 ml de

méthanol, on ajoute 150 ml d'acétate d'isopropyle, 99 ml de méthanol chlorhydrique à 2,3N et 8,2 ml d'eau distillée. On agite et on chauffe à 60°C pendant 3 heures. La solution refroidie à 40°C est clarifiée par filtration sur un verre fritté n°4 rincé par 40 ml de méthanol. On recharge le filtrat en tricol
5 agité et on ajoute, 194 ml d'acétate d'isopropyle, on réchauffe à 40°C, la solution est amorcée par 0,2 g de (12) puis on coule goutte à goutte en 1 heure, 194 ml d'acétate d'isopropyle, le milieu cristallise lentement pendant la coulée.

On laisse le milieu revenir à l'ambiante puis on refroidit et maintient la nuit à
10 5°C.

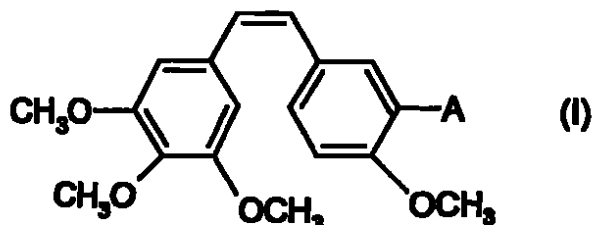
Le lendemain la bouillie est filtrée sur verre fritté, le gâteau essoré est lavé par 4 fois 50 ml d'acétate d'isopropyle, essoré à fond puis séché à l'étuve à poids constant (35°C / 10 mmHg).

On obtient 28 g de (12) avec un rendement sur 2 étapes (couplage puis
15 déprotections) de : 56 %, et un titre en CLHP NI > 98%.

Soit un rendement global tel quel, pour la synthèse réalisée selon le premier procédé voie V0 2 de : 30 %. [(12) obtenu sur (5) engagé].

REVENDICATIONS

1 – Procédé de préparation de combretastatines de formule générale (I) suivante :

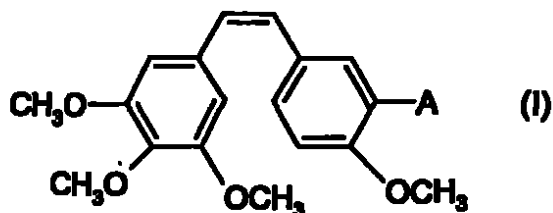


- 5** dans laquelle A représente un groupe amino caractérisé en ce que
 après la condensation de Wittig en présence de bromure ou chlorure du
 (3,4,5-triméthoxy-benzyle)-triphénylphosphonium et du 3-nitro-4-méthoxy
 benzaldéhyde ou du 3,4,5-triméthoxy-benzaldéhyde avec un sel de (4-
 méthoxy-3-nitro-benzyle)-triphénylphosphonium on réalise la réduction du
10 groupe nitro en présence de fer.

2 - Procédé, selon la revendication 1, caractérisé en ce que la quantité de fer utilisé est en excès.

3 - Procédé, selon la revendication 2, caractérisé en ce que cet excès est supérieur à 2 équivalents pour une mole de dérivé nitré de départ.

- 15** **4 - Procédé de préparation de combretastatines de formule générale (I) suivante :**



- 20** dans laquelle A représente un groupe amino caractérisé en ce que on condense selon le second procédé de mise en œuvre un sel de (3,4,5-triméthoxy-benzyle)-triphénylphosphonium avec le 3-amino-4-méthoxy-benzaldéhyde ou encore un sel de (3-amino-4-méthoxy-benzyle)-triphénylphosphonium avec le 3,4,5-triméthoxy-benzaldéhyde.

5 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'on condense un sel de (3,4,5-triméthoxy-benzyle)-triphenylphosphonium avec le 3-amino-4-méthoxy-benzaldéhyde.

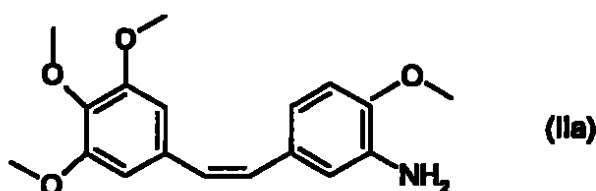
6 - Procédé selon les revendications 4 ou 5, caractérisé en ce que la réaction est de préférence mise en œuvre en présence d'une base choisie parmi le t-terbutylate de potassium, le téramylate de sodium, l'hydruure de sodium, le butyllithium, le LDA (Lithium Diisopropyl Amine), le méthylate de sodium, le carbonate de potassium ou les dérivés alcalins des hexaméthylidisilanes.

7 - Procédé selon les revendications 4 ou 5, caractérisé en ce que on utilise le méthylate de sodium.

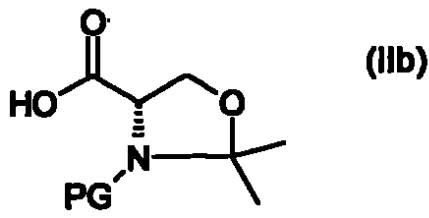
8 - Procédé selon les revendications 4 ou 5, caractérisé en ce que le solvant de réaction inerte vis-à-vis de la réaction est choisi parmi les éthers (THF), les solvants aprotiques polaires (acétonitrile, NMP, DMF, DMSO..), les alcools, les solvants aromatiques ou l'eau

9 - Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que la température de réaction est de préférence comprise entre 0 et 10°C

10 - Procédé de préparation de composés de formule (I) sous forme de sel de sérine par couplage des dérivés de formule (IIa)

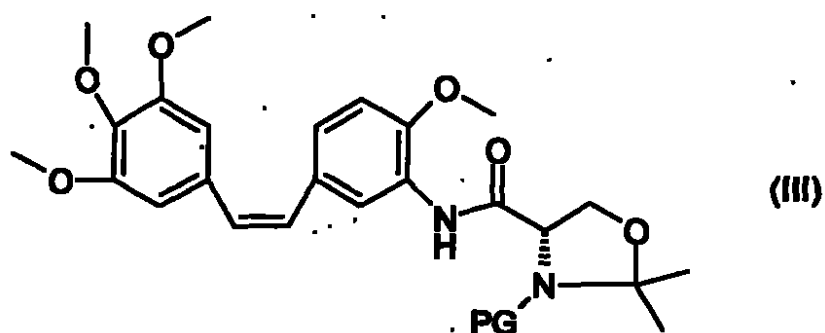


avec le dérivé cyclique de la sérine protégée de formule (IIb)



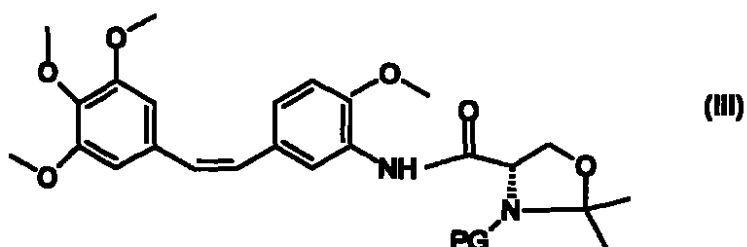
où PG représente un groupe protecteur de la fonction amine pour donner un intermédiaire nouveau de formule générale suivante :

26



qui est ensuite déprotégé.

11 - Intermédiaire de couplage entre l'aminocombretastatine et le
 5 dérivé cyclique de la sérine protégée caractérisé à ce qu'il répond à la
 formule suivante :



dans lequel PG est un groupe protecteur.

12 - Intermédiaire selon la revendication 11 caractérisée en ce que PG
 représente un groupe protecteur choisi parmi les groupes suivants :
 10 tertbutoxycarbonyl, le benzyloxycarbonyl (CBZ) ou le 9-fluorénylméthyl-
 oxycarbonyl (FMOC).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

8 /

International Application No.

PCT/FR 03/01117

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C213/02 C07D263/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 731 353 A (OHSUMI KOJI ET AL) 24 March 1998 (1998-03-24) cited in the application column 4 - column 8	1-12
A	US 5 674 906 A (HATANAKA TOSHIHIRO ET AL) 7 October 1997 (1997-10-07) cited in the application column 7 - column 20	1-12
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 October 2003

Date of mailing of the international search report

04/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patankaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sánchez García, J.M.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 03/01117

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PINNEY K G ET AL: "Synthesis and biological evaluation of aryl azide derivatives of combretastatin A-4 as molecular probes for tubulin" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 8, no. 10, 2000, pages 2417-2425, XP002955631 ISSN: 0968-0896 cited in the application page 2420; figure 2421	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

22

International Application No

PCT/FR 03/01117

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5731353	A	24-03-1998	AT 174899 T	15-01-1999
			CA 2131683 A1	09-03-1995
			CN 1105967 A ,B	02-08-1995
			DE 69415445 D1	04-02-1999
			DE 69415445 T2	22-07-1999
			DK 641767 T3	23-08-1999
			EP 0641767 A1	08-03-1995
			ES 2126068 T3	16-03-1999
			GR 3029603 T3	30-06-1999
			JP 3045017 B2	22-05-2000
			JP 7228558 A	29-08-1995
			SI 641767 T1	30-04-1999
			US 5525632 A	11-06-1996
US 5674906	A	07-10-1997	AT 185792 T	15-11-1999
			CA 2171275 A1	08-09-1996
			CN 1143629 A ,B	26-02-1997
			DE 69604714 D1	25-11-1999
			DE 69604714 T2	15-06-2000
			DK 731085 T3	17-04-2000
			EP 0731085 A1	11-09-1996
			ES 2137628 T3	16-12-1999
			GR 3032311 T3	27-04-2000
			JP 3163391 B2	08-05-2001
			JP 8301831 A	19-11-1996
			PT 731085 T	28-04-2000

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 03/01117

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07C213/02 C07D263/06

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07C C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents clés, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 5 731 353 A (OHSUMI KOJI ET AL) 24 mars 1998 (1998-03-24) cité dans la demande colonne 4 - colonne 8	1-12
A	US 5 674 906 A (HATANAKA TOSHIHIRO ET AL) 7 octobre 1997 (1997-10-07) cité dans la demande colonne 7 - colonne 20	1-12
	-/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents clés:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou clé pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais clé pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

27 octobre 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

04/11/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentan 2
NL - 2280 (Nijmegen)
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Sánchez García, J.M.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 03/01117

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	PINNEY K G ET AL: "Synthesis and biological evaluation of aryl azide derivatives of combretastatin A-4 as molecular probes for tubulin". BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 8, no. 10, 2000, pages 2417-2425, XP002955631 ISSN: 0968-0896 cité dans la demande page 2420; figure 2421	1-12

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 03/01117

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5731353	A	24-03-1998	AT 174899 T	15-01-1999
			CA 2131683 A1	09-03-1995
			CN 1105967 A ,B	02-08-1995
			DE 69415445 D1	04-02-1999
			DE 69415445 T2	22-07-1999
			DK 641767 T3	23-08-1999
			EP 0641767 A1	08-03-1995
			ES 2126068 T3	16-03-1999
			GR 3029603 T3	30-06-1999
			JP 3045017 B2	22-05-2000
			JP 7228558 A	29-08-1995
			SI 641767 T1	30-04-1999
			US 5525632 A	11-06-1996
US 5674906	A	07-10-1997	AT 185792 T	15-11-1999
			CA 2171275 A1	08-09-1996
			CN 1143629 A ,B	26-02-1997
			DE 69604714 D1	25-11-1999
			DE 69604714 T2	15-06-2000
			DK 731085 T3	17-04-2000
			EP 0731085 A1	11-09-1996
			ES 2137628 T3	16-12-1999
			GR 3032311 T3	27-04-2000
			JP 3163391 B2	08-05-2001
			JP 8301831 A	19-11-1996
			PT 731085 T	28-04-2000

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN
MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(10) Número de publicación
Internacional

(43) Fecha de publicación Internacional
16 Octubre 2003 (16.10.2003)

PCT

WO 2003/084919 A3

- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
C07C 213/02, C07D 263/06
- (21) Número de solicitud internacional:
PCT/FR2003/001117
- (22) Fecha de presentación internacional:
9 Abril 2003 (09.04.2003)
- (25) Idioma de la presentación: Francés
- (26) Idioma de la publicación: Francés
- (30) Datos de prioridad:
02/04499 11 Abril 2002 (11.04.2002) FR
- (71) Solicitante: AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20,
avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).
- (72) Inventores; MUTTI, Stéphane; 122, avenue du
Maréchal Joffre, F-94170 Le Perreux sur Marne
(FR). LAVIGNE, Michel; 4, allée des Acacias, F-
91380 Chilly Mazarin (FR). MALEJONOCK, Irina;
97, avenue Paul Valliant Couturier, F-94400 Vitry
sur Seine (FR). CASIMIR, Jean-Paul; 8, avenue de
Paris, F-95600 Eaubonne (FR).
- (74) Agente: LE PENNEC, Magali; AVENTIS PHARMA
S.A., Direction Brevets, 20 Avenue Raymond Aron,
F-92165 Antony Cedex (FR).

(81) Estados designados (nacional): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ,
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (regional): Patente ARIPO
(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— Con informe de búsqueda internacional

(88) Fecha de publicación del informe de búsqueda
Internacional:

8 Abril 2004

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, se hace
referencia a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas"
que aparecen al comienzo de cada índice regular del
Boletín PCT.

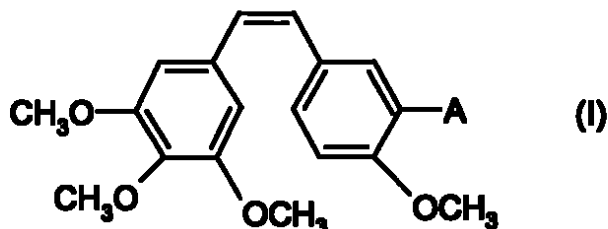
(54) Título: PROCEDIMIENTOS DE PREPARACIÓN DE COMBRETASTATINAS

(57) Resumen: La invención se refiere a nuevos procedimientos de preparación de combretastatinas mediante condensación de Wittig entre nitrometoxi-benzaldehído y una sal de trimetoxibencil-fosfonio o inversamente una sal de nitrometoxibencil-fosfonio con trimetoxi-benzaldehído o además mediante una reacción de Wittig sobre los mismos derivados, en la que la función nitro se ha reducido a un grupo amino.

PROCEDIMIENTOS DE PREPARACIÓN DE COMBRETASTATINAS

La presente invención se refiere al nuevo procedimiento de preparación de combretastatinas y sus derivados.

Se entiende por combretastatinas o también derivados del estibeno los siguientes derivados de fórmula general:



en la que A representa un grupo hidroxilo o un grupo amino así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

Entre las sales se pueden citar el clorhidrato, el acetato, el fosfato, el metanosulfonato. Cuando el compuesto ó A es un grupo amino también puede estar acoplado a ácidos aminados para conducir a amidas, así como a sus sales farmacéuticamente aceptables.

La síntesis de los derivados del estibeno o de las combretastatinas que pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable así como las composiciones farmacéuticas que las contienen están descritas en las patentes US 4.996.237; US 5.525.632; US 5.731.353 y US 5.674.906. Estas patentes describen las combretastatinas así como sus metabolitos y describen su actividad oncológica *in vitro*.

Según estas patentes las combretastatinas se preparan a partir de sales de (3,4,5-trimetoxi-bencil)-trifenilfosfonilo que se condensa sobre un 3-nitro- 3-hidroxil- (cuyo grupo hidroxilo está protegido) 4-metoxi-benzaldehído en presencia de hidruro de sodio o derivados litados y luego el derivado obtenido, cuando está nitrado se reduce en presencia de zinc. El isómero de configuración *cis* se prepara a continuación por acción de la luz o por separación cromatográfica de la mezcla.

La presente invención se refiere a nuevos procedimientos de preparación de combretastatinas o sus derivados así como a mejoras en los procedimientos existentes.

En primer lugar se ha descubierto un primer procedimiento vía V0 1 de preparación de derivados de fórmula (I) para los que A representa un grupo amino, que es una mejora del procedimiento descrito en las patentes citadas anteriormente que consiste, después de la condensación de Wittig en presencia de bromuro o de

cloruro de (3,4,5-trimetoxi-bencil)-trifenilfosfonio y del 3-nitro-4-metoxi-benzaldehído, en realizar la reducción en presencia de hierro, en lugar del zinc utilizado con anterioridad, lo que permite alcanzar un rendimiento global de la reacción, en relación con el aldehído empleado, de 60% (el rendimiento con relación al aldehído empleado en la patente US 5.525.632 está comprendido entre 21% y 33%).

El primer procedimiento Vía V0 2 consiste en condensar el 3,4,5-trimetoxi-benzaldehído con bromuro o cloruro de (4-metoxi-3-nitro-bencil)-trifenilfosfonio. Para el conjunto de estos dos primeros procedimientos vías V0 1 y V0 2, se opera en presencia de una base elegida principalmente entre el *ter*butilato de potasio, el *ter*-amilato de sodio, el hidruro de sodio, el butil-litio, el LDA (litio di-*is*opropilamina), el metilato de sodio, el carbonato de potasio o los derivados alcalinos de los hexametildisilanos.

Esta reacción se realiza en diferentes disolventes como éteres (THF), disolventes apróticos polares (acetonitrilo, NMP, DMF, DMSO...), alcoholes, disolventes aromáticos o agua, a una temperatura que se adaptará por el profesional a la base utilizada y al disolvente utilizado.

Esta reacción en lo que respecta al primer procedimiento vía V0 2 se describe principalmente en la publicación de K.G. Piney aparecido en *Bioorg. Med. Chem.* 8 (2.000) 2.417-2.425.

El 2-metoxi-5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-vinil]-nitrofenil se reduce según el procedimiento mejorado de la invención por acción del hierro. Es ventajoso utilizar una cantidad de hierro en exceso si se quiere una transformación completa del producto de partida. Este exceso es ventajosamente superior a 2 equivalentes por un mol del derivado nitrado de partida.

Se ha demostrado, que la misma etapa realizada en presencia de zinc en ácido acético, disolvente clásico de las reducciones con zinc, no permite obtener una reacción completa (en la patente US 5.525.632, el rendimiento de reducción realizado sobre el isómero Z puro varía entre 46 y 66%) y, por otra parte, las cantidades de zinc utilizadas son enormes y conducen en consecuencia a residuos industriales considerables, además el procedimiento genera una cantidad de compuesto "azo" importante resultante del acoplamiento entre la amina formada y el compuesto intermedio nitroso de reducción.

La reducción con hidrógeno reciente, generado por el formiato de amonio —en presencia de catalizadores clásicos como el paladio o el platino, ocasiona una fuerte isomerización indeseable del doble enlace en el isómero E, así como una saturación parcial del doble enlace.

La publicación de Plney previamente citada describe la reducción con hidrosulfito de sodio de un isómero Z nitro puro, obtenido después de cromatografía y recristalización, que conduce a un isómero Z amino con un rendimiento de sólo 37%.

5 Las hidrogenaciones con hidrógeno molecular, catalizadas por platino o paladio pocas veces son completas y conducen sobre todo a la saturación del doble enlace etilénico.

Se ha encontrado igualmente un segundo procedimiento que evita la etapa de reducción intermedia necesaria cuando se parte de un derivado nitrado. En efecto, es mucho más económico condensar, según un primer método de realización de este
10 segundo procedimiento, un bromuro o un cloruro de (3,4,5-trimetoxi-bencil)-trifenilfosfonio con un 3-amino-4-metoxi-benzaldehído o incluso, según un segundo método de realización de este segundo procedimiento el 3,4,5-trimetoxibenzaldehído con una sal del (3-amino-4-metoxi-bencil)-trifenilfosfonio.

Este segundo procedimiento según sus dos variantes necesita una etapa
15 menos que involucra productos CMR (Cancerígeno, Mutágeno, tóxico para la Reproducción), comparado con los primeros procedimientos vías V0 1 y V0 2, lo que en el ámbito industrial es una ventaja considerable desde el punto de vista de seguridad y coste de producción.

Según el segundo procedimiento vía V 03 de realización de la invención, se
20 pone la sal del (3,4,5-trimetoxi-bencil)-trifenilfosfonio en presencia del 3-amino-4-metoxibenzaldehído, la reacción se realiza, preferentemente, en presencia de una base elegida principalmente entre el terbutilato de potasio, el terc- amilato de sodio, el hidruro de sodio, el butil-litio, el LDA, el metilato de sodio, el carbonato de potasio o los derivados alcalinos de los hexametildisilanos. Se prefiere utilizar el metilato de sodio.

25 Esta reacción se lleva a cabo en diferentes disolventes como los éteres (THF), disolventes apróticos polares (acetonitrilo, NMP, DMF, DMSO...), alcoholes, disolventes aromáticos o agua, a una temperatura que se adapta por el profesional a la base utilizada y al disolvente utilizado.

La temperatura de reacción se adaptará por el profesional a la base utilizada,
30 durante la utilización del metilato, y está comprendida preferentemente entre 0 y 10°C. Después de la reacción, la base utilizada se neutraliza con un ácido en disolución acuosa, se lava la fase orgánica, se concentra y el producto deseado se obtiene después de cromatografía del concentrado bruto.

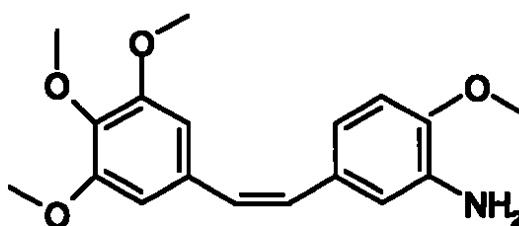
Según el segundo procedimiento vía V0 4 de realización de la invención, en
35 el que se pone la sal del (3-amino-4-metoxibencil)-trifenilfosfonio en presencia del 3,4,5-trimetoxi-benzaldehído, la reacción se realiza, preferentemente, en presencia de

una base orgánica elegida principalmente entre el *tert*-butilato de potasio, el *tert*-amilato de sodio, el hidruro de sodio, el *n*-butil-litio, el LDA, el metilato de sodio, el carbonato de potasio o los derivados alcalinos de los hexametildisilanos. Se prefiere utilizar el metilato de sodio.

5 Esta reacción se lleva a cabo en diferentes disolventes como éteres (THF), disolventes apróticos polares (acetonitrilo, NMP, DMF, DMSO...), alcoholes, disolventes aromáticos o agua, a una temperatura que se adaptará por el profesional a la base utilizada o al disolvente utilizado.

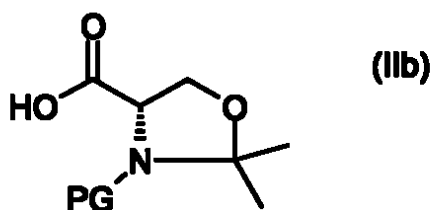
10 La temperatura de reacción se adaptará por el profesional a la base utilizada, durante la utilización del metilato, y está comprendida preferentemente entre 0 y 10°C. Después de la reacción, la base utilizada se neutraliza con un ácido en disolución acuosa, se lava la fase orgánica y se concentra y, el producto deseado se obtiene después de cromatografía del concentrado bruto.

15 El derivado obtenido según el segundo procedimiento vía V0 3, V0 4 ó durante la segunda etapa del primer procedimiento vía V0 1 ó V0 2 presenta la siguiente fórmula:



fórmula (IIa)

25 Es ventajoso, cuando se busca acoplar la serina con el compuesto de fórmula (IIa) introducir la L-serina doblemente protegida en el nitrógeno de la serina y en la función hidroxilo de fórmula general (IIb)

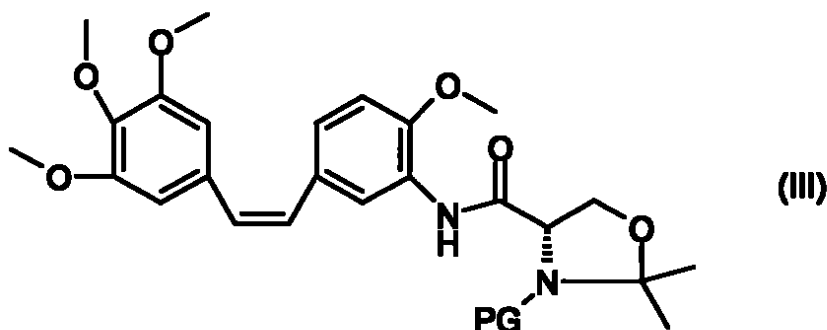


(IIb)

dónde PG representa un grupo protector de la función amina conocido por cualquier profesional para dar el nuevo compuesto intermedio con la siguiente fórmula general:

35

5



que a continuación se separa preferentemente de forma simultánea con la apertura del ciclo por hidrólisis ácida según una reacción de desprotección conocida por cualquier profesional. Preferentemente el grupo PG de las fórmulas (IIb) ó (III) representa un grupo protector elegido entre los siguientes grupos: *tert*-butoxicarbonilo, bencloxicarbonilo (CBZ) o 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc).

El compuesto de fórmula (III) anterior es nuevo y se reivindica como tal.

La condensación se realiza ventajosamente en presencia de EDCI (cloruro de 1-etil 3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) o en presencia de DCC (diclodhexilcarbodiimida) y de HOBT (hidroxibenzotriazol) o incluso en presencia de DCC (diclodhexilcarbodiimida) y de HOSU (N-Hidroxi succinimida) o por último en presencia de TOTU (O-[(Etoxicarbonil) clonometilnamino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato o de HBTU (O-Benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluoro-fosfato) o de N-N carbonil-diimidazol. La reacción se realiza preferentemente en un disolvente inerte frente a la reacción que se elige principalmente entre disolventes apróticos polares tales como el acetonitrilo, la dimetilformamida, el tetrahidrofurano o los disolventes alifáticos clorados tales como el diclorometano o por último los ésteres.

El acoplamiento sobre el derivado de fórmula (IIa) también se puede realizar por acción de un anhídrido mixto, sintetizado *in-situ* entre cloroformiato o un cloruro de ácido carboxílico por ejemplo pivaloilo y L-serina doblemente protegida de fórmula (IIb) en presencia de una base terciaria del tipo NMM (N-metil morfollina) en diferentes disolventes inertes frente a la reacción, ésteres, éteres, disolventes clorados, acetonitrilo, etc...el anhídrido mixto se prepara preferentemente a una temperatura comprendida entre 0 y 10°C y luego la reacción se realiza a temperatura ambiente. Después de reacción se hidroliza el medio de reacción con una disolución acuosa y luego se decanta el medio y la fase orgánica obtenida se lava con una base hidroxilada.

La doble desprotección del compuesto de fórmula (III) se realiza por acción de un ácido orgánico o inorgánico, prefiriendo utilizar el ácido clorhídrico concentrado

acuoso en medio alcohólico. La temperatura de reacción está comprendida entre según un mejor medio de realización de la invención entre 50 y 70°C.

La invención se describirá de forma más completa por medio de los siguientes ejemplos que no deben ser considerados como limitativos de la invención.

La composición de las mezclas, el seguimiento y la evolución de las reacciones así como el rendimiento de los productos/intermedios no aislados y sus titulaciones se determinan por análisis HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Resolución).

Ejemplo 1 – Primer procedimiento vía V0 2 según la invención

Clorhidrato del (Z)-N-[2-metoxi-5-[2-(3,4,5-(trimetoxi-fenil) vinil]fenil]-L-serinamida

Esquema general de la síntesis

El nuevo procedimiento, llamado "Wittig Inverso" a partir de bromuro de (4-metoxi-3-nitrobenzil)-trifenilfosfonio y de 3,4,5-trimetoxi-benzaldehído permite obtener la mezcla de isómeros Z y E de 2-metoxi-5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-vinil]-nitro-fenil con una relación Z/E de 75/25.

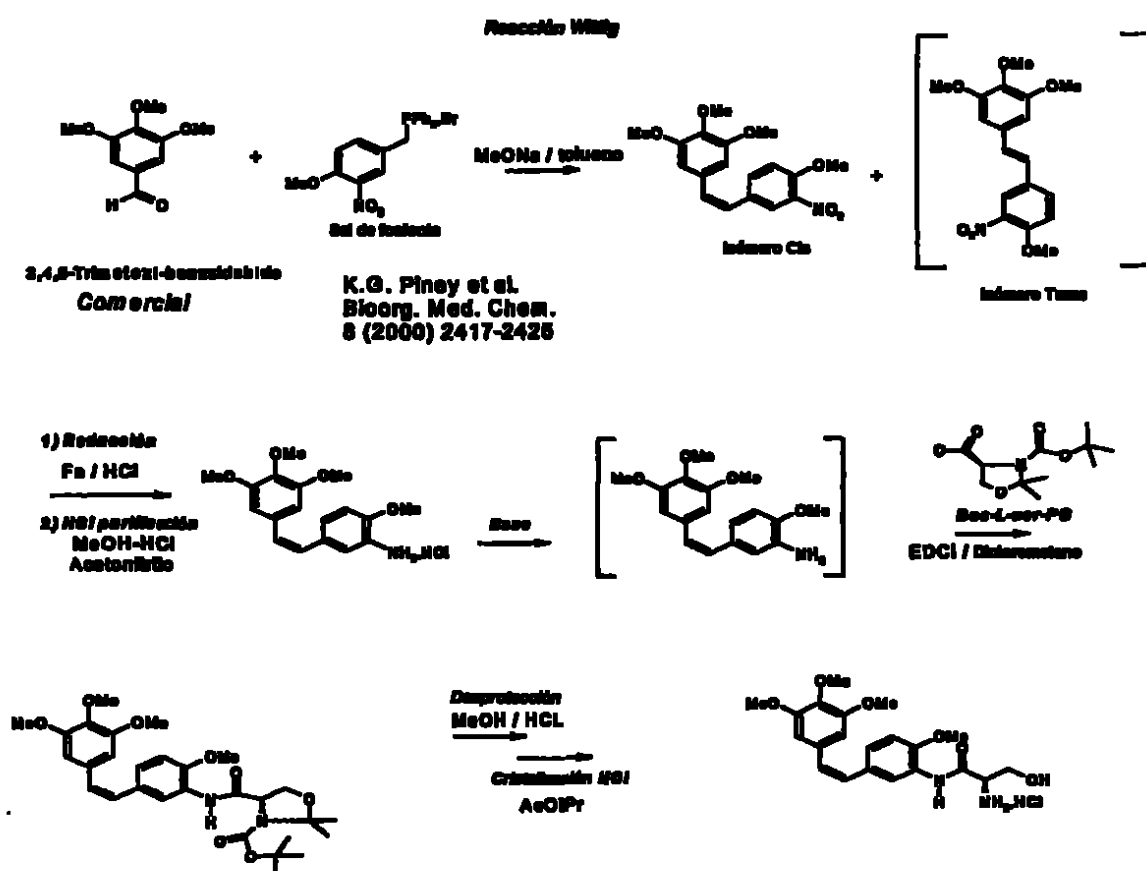
15

20

25

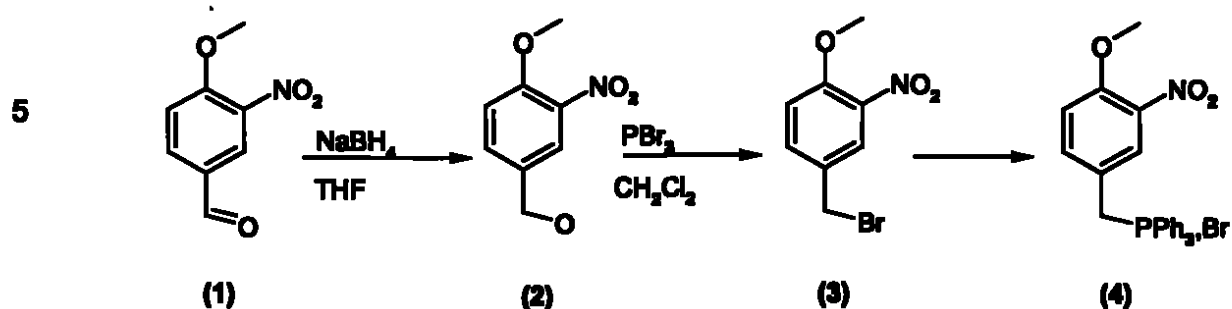
30

35



Esta relación es suficientemente elevada en isómero nítro Z para poder emplear directamente la mezcla Z/E en reducción y obtener por cristalización del clorhidrato, el isómero amino Z con una titulación HPLC de 97% NI (normalización interna).

La preparación del bromuro de (4-metoxi-3-nitro-bencil)-trifenilfosfonio (4) se efectúa según el siguiente ejemplo:



10 **Alcohol -3-nitro-4-metoxi-bencilico (2):**

En un matraz de tres bocas de 2 litros provisto de agitación mecánica, de un termómetro, un tubo en Y, un embudo de adición para sólido y un refrigerante sobre el que se ha montado un indicador de fugas por burbujeo, se echan 90,5 g de 3-nitro-4-metoxi-benzaldehído (1), seguidos de 450 ml de THF y de 90 ml de etanol. Se enfría la disolución amarillo pálida obtenida a 10°C, luego se echan 10 g de borohidruro de sodio en 40 minutos a 10/15°C (la reacción es muy exotérmica y la temperatura deber mantenerse con un baño de hielo de acetona), al final de la adición la disolución parda gira hacia el azul marino. La disolución se agita durante 30 minutos a 10°C, el final de la reacción se controla por cromatografía en capa fina y se agita todavía 1 hora a 10°C y luego se deja la temperatura volver a la temperatura ambiente.

El embudo de adición se reemplaza por un embudo de adición isobárica de 500 ml por el que fluyen gota a gota 300 ml de agua destilada en 30 minutos manteniendo el medio a 20°C. Se observa un desprendimiento gaseoso al principio de adición.

El medio se concentra a 2/3 en el evaporador rotativo (50°C/20 mm Hg), y cristaliza un producto blanco en el concentrado acuoso en forma de bloques.

La fase acuosa enfriada se extrae con 250 ml y luego 150 ml de diclorometano, se lavan las fases orgánicas reunidas con 250 ml de agua destilada, y luego se secan sobre sulfato de magnesio.

Después de filtración la disolución clorometilénica se emplea tal como está en la reacción de bromación siguiente.

El rendimiento de esta etapa se considera del 100%.

NB: el alcohol (2) es comercial pero poco disponible.

3-nitro-4-metoxi-bromobencilo (3):

En un matraz de tres bocas de 1 litro provisto de agitación mecánica, de un termómetro, un tubo en Y, un embudo de adición y un refrigerante al que se monta un indicador de fugas por burbujeo, se echa la disolución clorometilénica de alcohol 3-

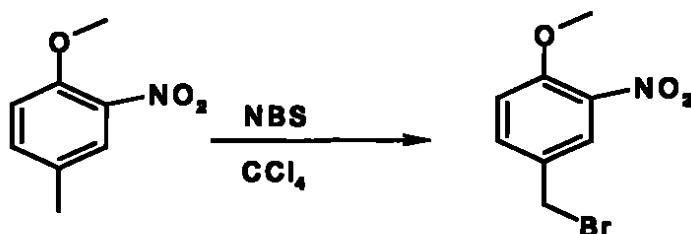
nitro-4-metoxi-bencílico (2), y se añaden 100 ml de diclorometano. La disolución agitada se enfría a 5°C y luego se vierten gota a gota manteniendo la temperatura a 5°C, 135,4 g de tribromuro de fósforo.

La disolución se agita 1 hora 30 minutos a 5°C, controlando el final de la reacción por cromatografía en capa fina y luego se vierten gota a gota manteniendo la temperatura a 15°C, 250 ml de disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio; se produce un fuerte escape de gas con un ligero retraso durante la adición.

El medio decantado en embudo se lava sucesivamente con 250 ml de agua destilada y 200 ml de disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra por evaporador rotativo (50°C/20 mm Hg).

Se obtienen 119 g de sólido en forma de agujas afilitradas amarillo-verde con un rendimiento químico en 2 etapas de 97%.

NB: este producto (3) también se puede preparar según el esquema siguiente descrito en la publicación *K.G. Plney et al. Bioorg. Med. Chem. 8 (2000) 2417-2425*



Bromuro de (3-nitro-4-metoxi-bencil)-trifenilfosfonio (4):

En un matraz de tres bocas de 2 litros, provisto de agitación mecánica, de un termómetro, un tubo en Y, un embudo de adición para sólido y un refrigerante sobre el que se monta un indicador de fugas por burbujeo, se echan 119 g de 3-nitro-4-metoxi-bromobencilo (3) sobre un pie agitado de 1.000 ml de tolueno, el medio entibiado a 25°C se disuelve. Se añaden entonces 126,5 g de trifenilfosfina, se calienta la disolución obtenida progresivamente hasta 60°C, se forma un precipitado a partir de 30°C. El medio se mantiene 4 horas a 60/65°C y luego se enfría a 30°C, se filtra sobre un vidrio sinterizado, se lava sobre filtro con 2 fracciones de 300 ml de tolueno, se filtra por succión y seca en la estufa (35°C/ 20 mmHg/20 horas).

Se obtienen 217 g de bromuro de (4-metoxi-3-nitro-bencil)-trifenilfosfonio con un rendimiento químico de 88%.

Síntesis descrita en la publicación: (disolvente utilizado: diclorometano)

K.G. Plney et al. Bioorg. Med. Chem. 8 (2000) 2.417-2.425

Espectro $n^{\circ}=4865$ - V

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm): 3,90 (s: 3H); 5,26 (d, $J = 15$ Hz: 2H); 7,33 (mt: 2H); 7,41 (mt: 1H); de 7,65 a 8,05 (mt: 15 H).

Espectro de masa $n^{\circ} 212.217$, $m = 428$

5 EI $m/z=262$ $[\text{PPh}_3]^+$ pico de base

DCI $m/z=445$ MNH_3^+

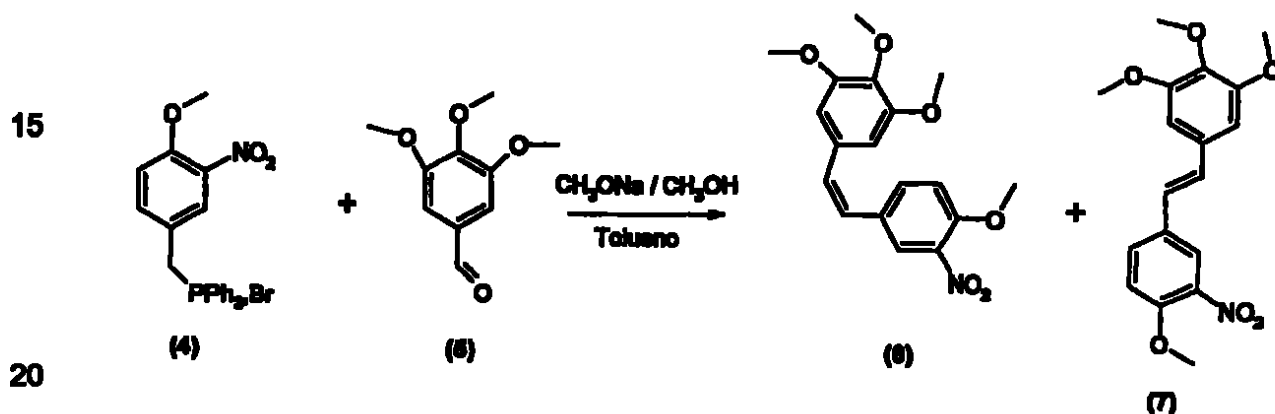
$m/z=428$ M^+

$m/z=263$ $[\text{PPh}_3\text{H}]^+$ pico de base

Espectro IR 426.469 KBr

10 2.869; 2.843; 2.776; 1.619; 1.527; 1.438; 1.362; 1.287; 1.270; 1.111; 752; 692 y 502 cm^{-1}

Mezcla Z y E de 2-metoxi-5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-vinil]-nitro-fenilo (6) y (7):



25 En un matraz de tres bocas de 2 litros, provisto de agitación mecánica, de un termómetro, un tubo en Y, un embudo de adición y un refrigerante sobre el que se monta un indicador de fugas por burbujeo, se echan a 20°C y en atmósfera de nitrógeno, 54,7 g de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (5), 148,6 g de bromuro de (4-metoxi-3-nitro-bencil)-trifenilfosfonio (4) y 1.300 ml de tolueno.

La suspensión agitada se enfría a 5°C por medio de un baño de hielo, y luego se vierte a 5°C en 40 minutos, 63,2 g de una disolución de metilato de sodio al 25% p/p en metanol.

30 Poco a poco con la adición la suspensión pasa del blanco débil al amarillo y luego al pardo.

Se agita durante 1 hora a 5°C , se controla el fin de la reacción por HPLC (consumo total del aldehído), entonces se añaden 3 g (0,05 moles) de ácido acético.

35 La suspensión se calienta a 40°C y se mantiene 30 minutos a 40°C , a esta temperatura, sólo las sales permanecen insolubles, se filtra a 40°C sobre vidrio sinterizado N $^{\circ}$ 3 y se lavan las sales sobre filtro con 3 fracciones de 100 ml de tolueno.

El filtrado se recarga en un matraz con 250 ml de agua destilada, se agita la mezcla bifásica 20 minutos a 40°C y luego se decanta en embudo. La fase toluénica se lava todavía con 2 fracciones de 250 ml de agua destilada y luego se concentra en seco en el evaporador rotativo.

5 El depósito se recoge con 800 ml de isopropanol y 12 ml de tolueno a 40°C, el producto deseado comienza a cristalizar, se deja que la temperatura vuelva a la temperatura ambiente con agitación lenta hasta el día siguiente.

La suspensión agitada se enfría y se mantiene 1 hora a 5°C y luego se filtra sobre un vidrio sinterizado, se lava la torta con 2 fracciones de 125 ml de isopropanol, 10 se filtra por succión y se seca en la estufa a vacío (35°C/ 30 mmHg/ 18 horas).

Se obtienen 91,7 g de una mezcla de isómeros Z y E (6) y (7) con una relación Z/E de 75/25 (HPLC NI) y un rendimiento de 95%.

Síntesis descrita en la publicación: (disolvente utilizado: diclorometano: base utilizada: NaH)

15 *K.G. Piney et al. Bioorg. Med. Chem. 8 (2000) 2417-2425*

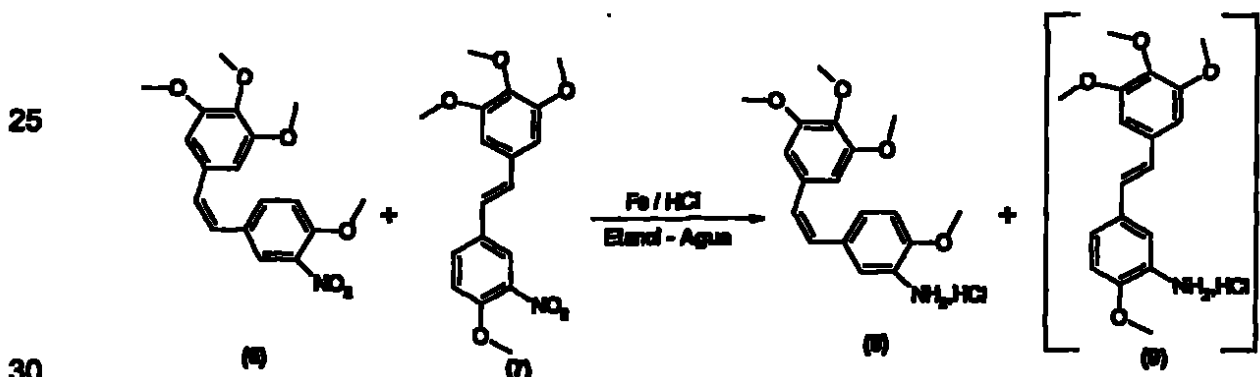
NB: Numerosas condiciones operatorias han sido experimentadas tales como:

Disolventes: THF, acetonitrilo, metanol y otros alcoholes, diclorometano, NMP, DMF, DMSO, etc...

Bases : t-butilato de potasio, t-amilato de sodio, sosa, NaH, BuLi/LDA, 20 carbonato de potasio, etc...

Temperaturas : de - 10°C al refluxo de algunos disolventes

Clorhidrato del Z-2-metoxi-5-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-vinil]-fenilamina (6):



En un matraz de tres bocas de 2 litros provisto de agitación mecánica, de un termómetro, un tubo en Y, un embudo de adición para sólido y un refrigerante sobre el que se monta un indicador de fugas por burbujeo y de un baño de calefacción, se echan, a 20°C y en atmósfera de nitrógeno, 80 g de mezcla Z y E 75/25 de 2-metoxi-5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-vinil]-nitro-fenilo (6) y (7), 640 ml de etanol absoluto y 160 ml de agua destilada.

35

Se agita rápidamente y se calienta en baño de aceite, se añaden a 50°C a la suspensión 7,8 ml de ácido clorhídrico 6N y luego se sube la temperatura del medio a 77±2°C, el medio es casi soluble.

5 Se añaden en 5 minutos por fracciones, 52 g de hierro en polvo. Desde la primera adición el medio se disuelve y luego se forma un depósito negruzco en las paredes del matraz.

Se mantiene 2 horas a 77±2°C, se controla por HPLC la desaparición de los nitros (6) y (7) de partida.

10 Se deja enfriar a 40°C y se filtra el medio sobre vidrio sinterizado provisto de clarcel, la torta se aclara con 2 fracciones de 160 ml de mezcla etanol/agua 80/20.

El filtrado, aguas madres y aguas de lavado, se concentran en el evaporador rotativo, y desde que el azeótropo se rompe comienza a precipitar un aceite en la fase acuosa residual.

15 Se extrae esta fase acuosa en embudo con 2 fracciones de 300 ml de diclorometano y luego se lava la fase orgánica con 2 fracciones de 300 ml de disolución acuosa semi-saturada de cloruro de sodio y con 300 ml de agua destilada.

20 La fase orgánica se concentra en seco en el evaporador rotativo, se obtienen 76 g de aceite que presenta una relación Z/E de 80/20 en HPLC. Este aceite se disuelve en 591 ml de metanol y se transvasa a un matraz de 1 litro con agitación, se añaden entonces 100 ml de metanol clorhídrico 2,32N, se siembra y se deja precipitar durante la noche con agitación.

La cantidad de metanol + metanol clorhídrico es tal que la concentración final en isómero Z (determinada por HPLC) es igual a 8,8 % p/v.

25 Al día siguiente el medio se filtra sobre vidrio sinterizado, la torta secada pesa 8,2 g y sólo está compuesta del isómero E (HPLC).

30 El filtrado (693 g), relación Z/E = 86/14, (HPLC) se concentra hasta la mitad en el evaporador rotativo, se añaden a los 347 g de concentrado, 400 ml de acetonitrilo y se vuelve a concentrar hasta obtener un concentrado de 347 g. Se añaden entonces 1.000 ml de acetonitrilo y se concentra hasta el comienzo de la cristalización, se trasvasa entonces el concentrado a un matraz de 4 litros con agitación que contiene 1.500 ml de acetonitrilo a 60°C y el medio precipita abundantemente.

35 Se mantiene 2,5 horas a 60°C con agitación, se deja enfriar a 30°C en 1 hora aproximadamente, la papilla se filtra sobre vidrio sinterizado, el isómero E (9) es soluble en el filtrado, la torta se lava con 2 fracciones de 200 ml de acetonitrilo y se seca en la estufa (35°C/ 30 mmHg/ 18 horas).

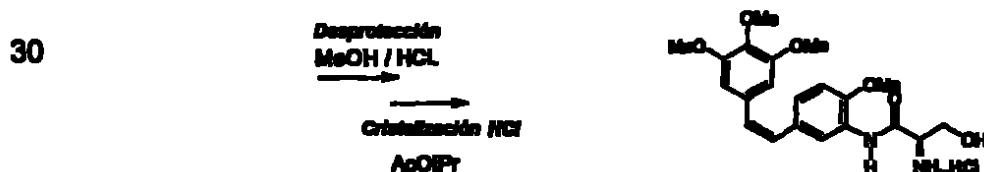
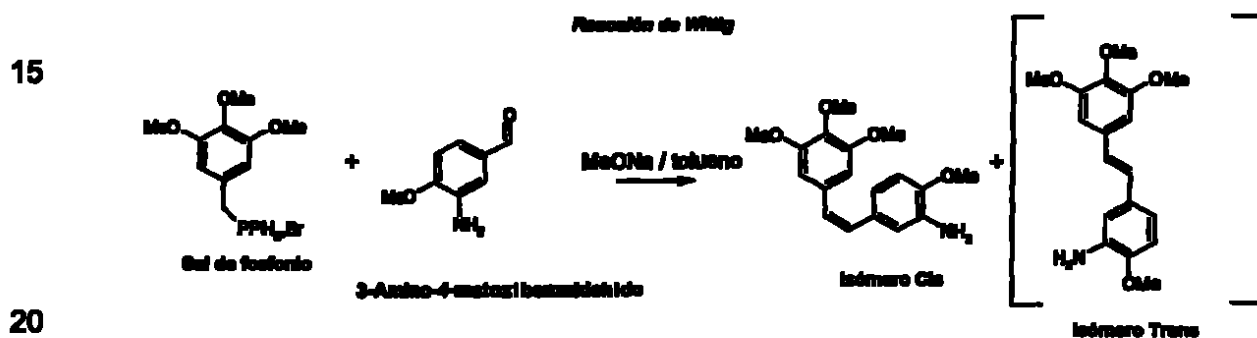
Se obtienen 45,7 g de Z-2-metox-5-[2-(3,4,5-trimetox-fenil)-vinil]-fenilamina (8) con una titulación HPLC NI de 97% y un rendimiento tal que de 56% sea un rendimiento en isómero Z obtenido sobre el isómero Z empleado de 72%.

5 EJEMPLO 2 – Síntesis según el segundo procedimiento vía V0 3 según la invención.

El interés del segundo procedimiento vía V0 3 con relación al primer procedimiento vía V0 2 llamado "Wittig inverso" está en realizar la reacción de Wittig entre un producto ya reducido, el amino aldehído (1a) y el fosfonio (2a) y por lo tanto en suprimir una etapa química que emplea productos CMR.

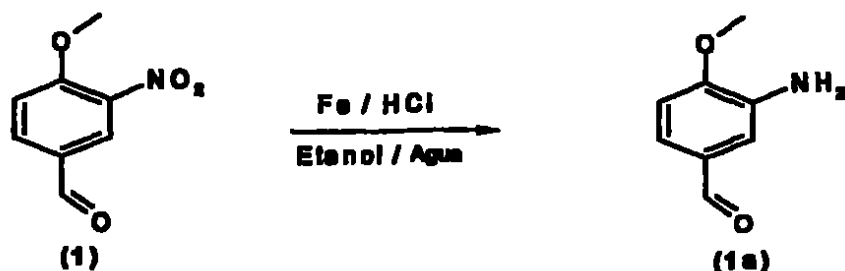
10 Clorhidrato del (Z)-N-[2-metox-5-[2-(3,4,5-(trimetox-fenil) vinil] fenil]-L-serinamida.

Esquema general de la síntesis.



35 3-amino-4-metox-benzaldehído (1a):

5



10

En un matraz de tres bocas de 2 litros en atmósfera inerte de gas argón y provisto de agitación mecánica, de un termómetro, un tubo en Y, un embudo de adición para sólido y un refrigerante sobre el que se monta un indicador de fugas por burbujeo y de un baño de calefacción, se echan 20 g de 3-nitro-4-metoxi-benzaldehído (1) y 350 ml de etanol absoluto, se agita, se calienta a 60°C, el medio se disuelve.

15

Se añaden gota a gota, a 60°C, 115 ml de agua destilada y luego 14 ml de ácido clorhídrico 2N. Se introducen entonces en pequeñas fracciones 24,7 g de hierro en polvo.

Se deja que la temperatura del medio vuelva a la temperatura ambiente en 2 horas. La reacción se completa (cromatografía en capa fina).

20

El medio se filtra sobre celita y se concentra a vacío, el depósito se recoge con diclorometano y la disolución orgánica se lava con 2 fracciones de agua destilada y luego se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco a vacío.

Se obtienen 16 g de (1a) bruto que se cromatografía en columna de sílice eluyendo con diclorometano.

25

Se obtienen 2 fracciones que contienen el producto deseado limpio que después de concentración liberan 11,5 g de (1a) puro, es decir un rendimiento del 69%.

Espectro nº2810-V de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm): 3,88 (s: 3H); 5,11 (mf: 2H); 7,01 (d, $J = 8 \text{ Hz}$: 1H); 7,14 (d, $J = 2 \text{ Hz}$: 1H); 7,18 (d, $J = 8 \text{ Hz}$: 1H); 9,53 (s: 1H).

30

Espectro de masa nº210.112, $m=151$

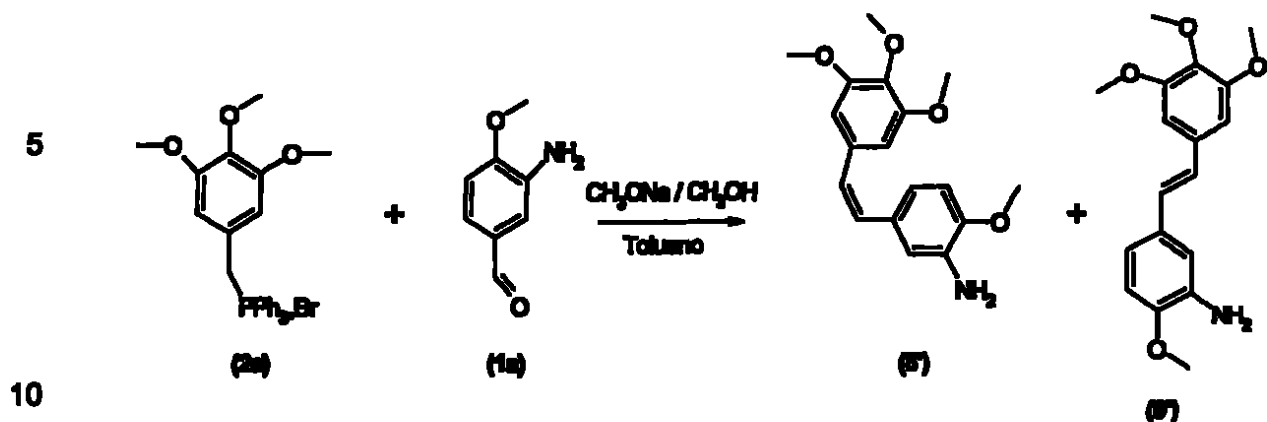
El	$m/z=151$	M^+	pico de base
	$m/z=136$	$[\text{M}-\text{CH}_3]^+$	
	$m/z=108$	$[\text{M}-\text{CO}]^+$	
	$m/z=80$	$[\text{M}-\text{CO}]^+$	

Espectro IR: 425.135 KBr

35

3.464; 3.437; 3.367; 3.349; 1.675; 1.655; 1.582; 1.513; 1.293; 1.241; 1.139; 1.023; 803 y 640 cm^{-1}

Z y E -2-metoxi-5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-vinil]-fenilamina (8') y (9'):



NB: El fosfonio (2a) es una materia prima ya descrita en la patente original Ajinomoto Co., Ltd US 5.525.632 y WO 01/12.579 A2.

En un matraz de tres bocas de 250 ml en atmósfera inerte de nitrógeno y provisto de agitación magnética, de un termómetro, un tubo en Y, un embudo de adición y un refrigerante sobre el que se monta un indicador de fugas por burbujeo, se echan 8,0 g de fosfonio (2a) y luego 2,20 g de amino-benzaldehído (1a) y 100 ml de tolueno. La suspensión agitada se enfría a 5°C y se vierten en 15 minutos 3,51 ml de metilato de sodio en disolución metanólica al 25% p/p. Después de 2,5 horas a 5°C la reacción sigue incompleta (TT : 45%) pero no evoluciona más (HPLC) y la relación Z/E es de 61/39. Se vierten entonces 0,2 ml de ácido acético diluido en 50 ml de agua; la temperatura asciende a 13°C, se agita 30 minutos y luego se decanta en embudo, se concentra la fase orgánica a vacío en el rotavapor y se obtienen 8 g de aceite amarillo.

En HPLC este aceite contiene el aldehído de partida del óxido de fosfina y la mezcla Z/E deseada con una relación 61/39.

El aceite se cromatografía en columna de sílice (40 partes p/p) eluido con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo/trietilamina (50/50/2).

2 series de fracciones reunidas se concentran en seco, conteniendo el primer extracto seco de 360 mg al isómero Z al 93% + impurezas no identificadas, y el segundo de 2,09 g al aldehído de partida y una mezcla Z/E que representa 39 y 37,5% en CLPH NI.

El balance ponderal en isómero Z (8') determinado por HPLC NI es de 1,15 g sobre 2,20 g de aldehído empleado, es decir un rendimiento de 24%.

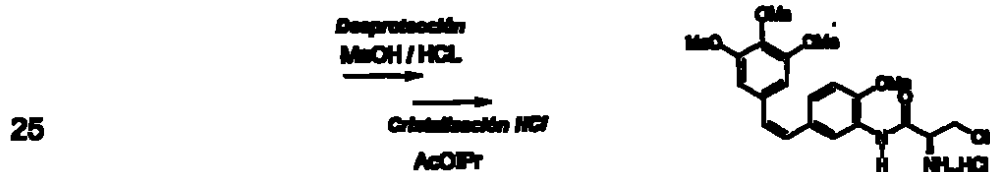
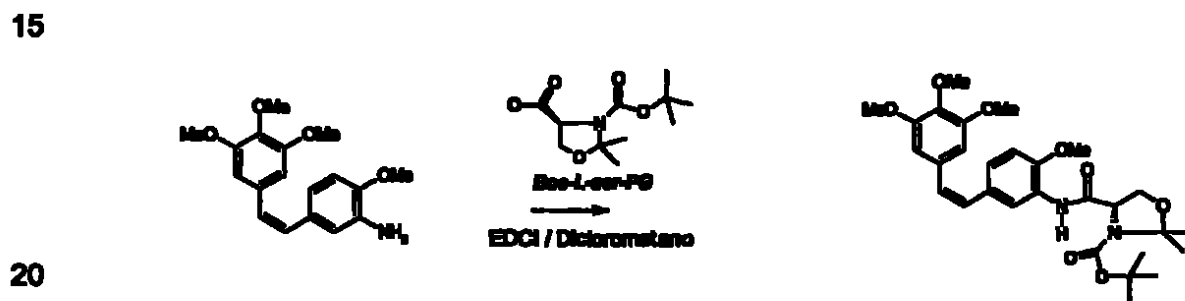
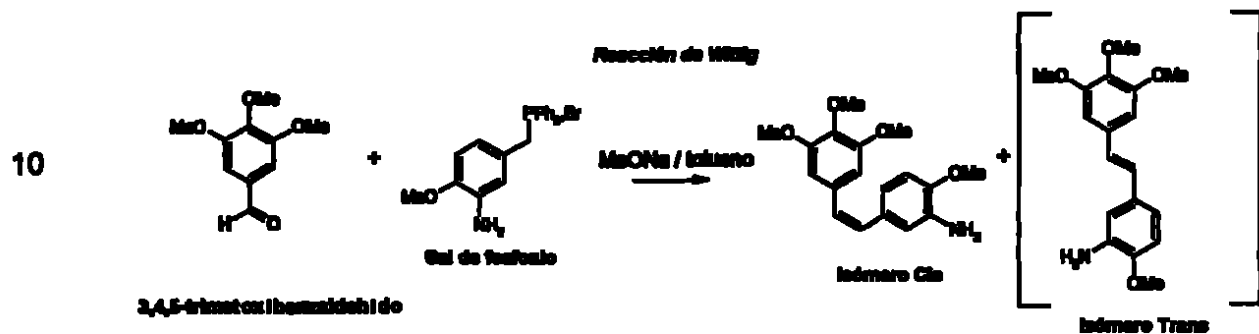
EJEMPLO 3 – Síntesis según el segundo procedimiento vía V0 3 según la invención.

Como para la vía V0 2, el interés de la vía V0 3 con relación al primer procedimiento vía V0 2 llamado de "Wittig inverso" está en realizar la reacción de

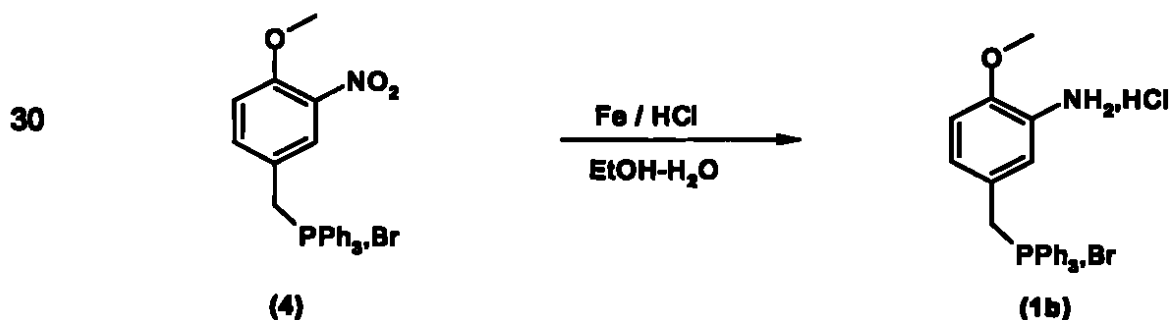
Wittig con un producto ya reducido, el bromuro de (3-amino-4-metoxi-bencil)-trifenilfosfonio (1b) y el 3,4,5-trimetoxi benzaldehído (5) y por lo tanto en suprimir una etapa química que emplea productos CMR.

Clorhidrato del (Z)-N-[2-metoxi-5-[2-(3,4,5-(trimetoxi-fenil)-vinil]-fenil]-L-serinamida

Esquema general de la síntesis



Bromuro de (4-metoxi-3-amino-bencil)-trifenilfosfonio (1b)



En un matraz de tres bocas de 1 litro provisto de agitación mecánica, de un termómetro, un tubo en Y, un embudo de adición para sólido y un refrigerante sobre el

que se monta un indicador de fugas por burbujeo y de un baño de calefacción, se echan 30 g de (4), 240 ml de etanol y 60 ml de agua destilada.

A la suspensión agitada, se añaden 1,76 ml de ácido clorhídrico 8N y se calienta a 70°C.

5 Se añaden entonces en 15 minutos en pequeñas fracciones, 9,9 g de hierro en polvo, el medio permanece insoluble. El medio se mantiene 2 horas a 75°C, los compuestos orgánicos pasan lentamente a disolución mientras se forma un depósito parduzco de hierro y de óxido de hierro.

10 Después de control HPLC queda todavía 5% de partida, se añaden de nuevo 2 g de hierro y se prosigue el calentamiento durante 1 hora, el TT se completa.

Se enfría a 40°C, se filtra el medio sobre clarcel, se enjuaga con 100 ml de etanol al 20% de agua y el filtrado se concentra en seco a vacío en el rotavapor.

15 El depósito se recoge con 300 ml de isopropanol y cristaliza en el medio, se agita y se calienta a 50°C y el medio vuelve a pasar a disolución. Se vierten entonces 14 ml de isopropanol clorhídrico 5N, el medio precipita, se mantiene 1 hora a 50°C y luego se deja volver a la temperatura ambiente.

La papilla se filtra sobre vidrio sinterizado, la torta se lava con 50 ml de isopropanol, se filtra por succión a fondo y se seca en la estufa a vacío.

Se obtienen 27,3g de (1b) con un rendimiento de 89,9%.

20 Espectro nº4584-V de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): 3,78(s: 3H); 5,03 (d ancho, J = 15 Hz : 2H); 6,43 (mf:1H); 6,62 (s ancho:1H); 6,82 (d ancho, J = 8 Hz: 1H); de 7,60 a 8,00 (mt: 15H).

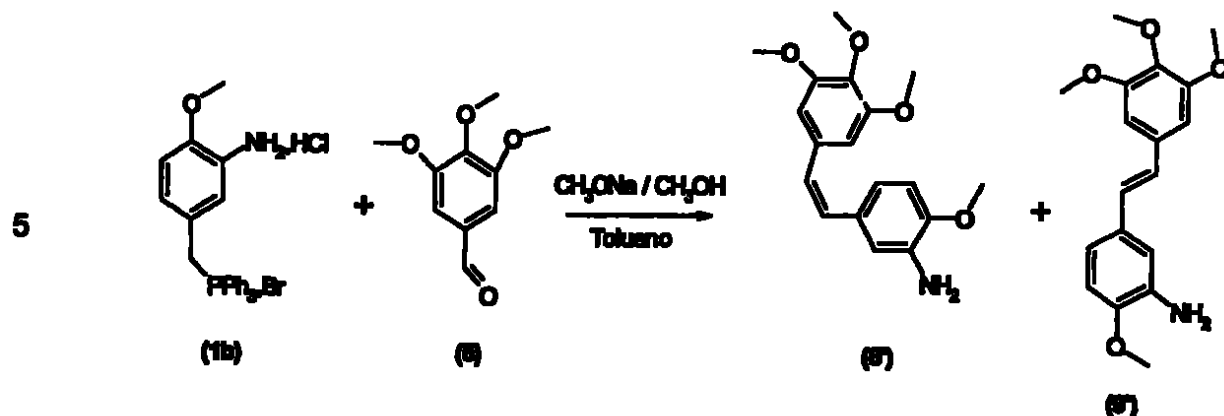
Espectro de masa nº211.915, m=397

25	El	m/z=397	M ⁺	
		m/z=382	[M-CH ₃] ⁺	
		m/z=262	[PPh ₃] ⁺	pico de base
DCI		m/z=398	MNH ₄ ⁺	
		m/z=263	[PPh ₃ H] ⁺	pico de base

Espectro IR 426.366 KBr

30 3.254; 2.474; 1.920; 1.628; 1.520; 1.439; 1.433; 1.279; 1..110; 736; 690; 527 y 511 cm⁻¹.

Z y E -2-metoxi-5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-vinil]-fenilamina (8') y (9')



10 En un matraz de tres bocas de 250 ml en atmósfera inerte de nitrógeno y provisto de agitación magnética, de un termómetro, un tubo en Y, un embudo de adición y un baño refrigerante sobre el que se monta un indicador de fugas por burbujeo y de un baño de calefacción, se echan 11,02 g de (1b), 4 g de (5) y 70 ml de tolueno.

15 La suspensión agitada se enfría a 5°C y se vierte en 15 minutos, 4,92 ml de disolución de metilato de sodio en metanol al 25% p/p. Se agita la suspensión 2,5 horas a 5°C y luego se vierten 0,2 ml de ácido acético diluido en 50 ml de agua, la temperatura sube a 14°C y el medio se vuelve muy espeso, se diluye con 10 ml de tolueno y 10 ml de agua, queda un insoluble pardo.

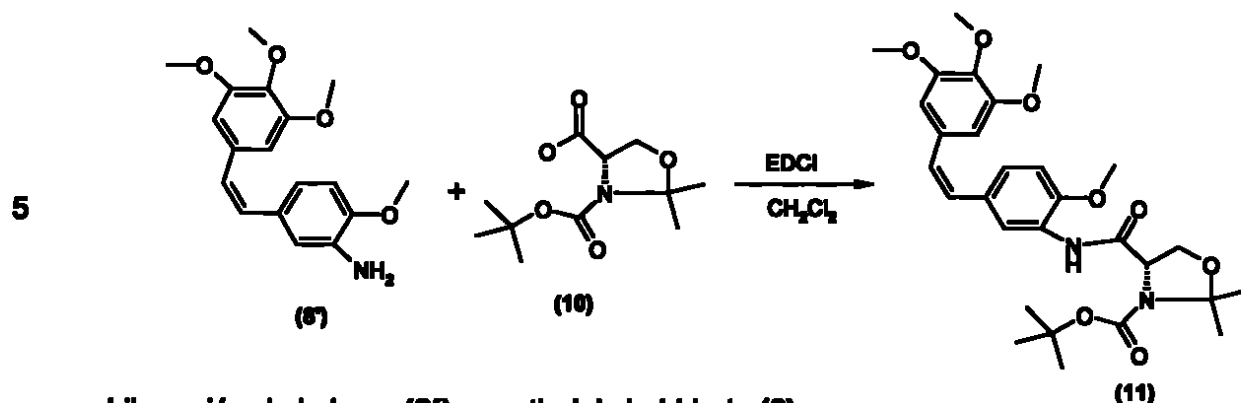
20 La mezcla se filtra sobre clarcel, la torta se lava con 3 fracciones de 50 ml de tolueno (los lavados prácticamente no contienen más que el aldehído de partida y no están unidos al filtrado bifásico), el filtrado límpido (pH 12) se decanta en embudo y la fase orgánica se concentra en seco a vacío a 40°C, la relación Z/E determinada por HPLC NI es de 43/57.

25 El aceite pardo obtenido (4g) se cromatografía en columna de sílice (100 partes p/p) eluido con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo/trietilamina (50/50/2).

2 series de fracciones reunidas se concentran en seco, el primer extracto seco de 1,1 g contiene 14% de isómero E y 59% de Z, el segundo pesa 1,08 g y contiene 86% de isómero E y 7% de Z.

30 El balance ponderal en isómero Z (8') determinado por HPLC NI es de 0,725 g sobre 4 g de aldehído empleado, es decir un rendimiento de 11,3%.

Z-4(2-metoxi-5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-vinil]-fenilcarbamoyl)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-ácido carboxílico terc-butil éster (11):



Liberación de la base (8') a partir del clorhidrato (8):

10 En un matraz erlenmayer de 1 litro se echan 44 g de (8), 16 g de hidrogenocarbonato de sodio y luego 200 ml de agua destilada y 375 ml de diclorometano. Se agita 20 minutos a temperatura ambiente, se obtienen dos fases limpiadas.

15 La fase orgánica se separa por decantación, se seca sobre sulfato de sodio y luego se filtra.

Se obtienen aproximadamente 400 ml de disolución de clorometilénica que contiene (8').

Obtención del 2,2-dimetil-oxazolidina-3,4-ácido dicarboxílico -3-ter-butil éster (10)

20 Este producto aunque comercial está poco disponible, por lo que ha sido preparado por saponificación con litina de su éster metílico según: J. ORG.CHEM.63 (12)p.3983 (1998).

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm): 1,38 (s: 3H); 1,45 (s: 9H); 1,55(s: 3H); 3,95(mt:1H); 4,16 (mt: 1H); 4,31 (mr:1H); de 12,50 a 13,10 (mf ampliado:1H).

25 Espectro de masa: $n^\circ 213.135$, $m=245$

DCI	$m/z=263$	MNH_4^+
	$m/z=246$	MH^+
	$m/z=207$	$[\text{MNH}_4-t\text{Bu}]^+$ pico de base
	$m/z=146$	$[\text{MH-BOC}]^+$

30 Espectro IR:426.759 KBr

1.744; 1.704; 1.638; 1.407; 1.368; 1.164; 1.104; 856; 836 y 623 cm^{-1}

Acoplamiento

35 En un matraz de tres bocas de 2 litros provisto de agitación mecánica, de un termómetro, un tubo en Y, un embudo de adición y un refrigerante sobre el que se monta un indicador de fugas por burbujeo y de un baño de hielo, se echa la disolución (8'), se añaden 600 ml de diclorometano y se enfría con agitación.

A 5°C se añaden 42,9 g de 2,2-dimetil-oxazolidina-3,4-ácido dicarboxílico-3-ter-butil éster (10) que pasan a disolución, y luego se añaden por fracciones entre 5 y 10°C, 48g de 1-etil 3-(3-dimetilaminopropil)carbodlimida, hidrocloruro (EDCI).

5 Se deja lentamente que el medio vuelva a la temperatura ambiente dejando fundirse el hielo del baño en el transcurso de la noche.

Al día siguiente, se añaden 330 ml de agua destilada y se agita vigorosamente. En 30 minutos el medio se enturbia (hidrólisis del EDCI), se mantiene la agitación durante 30 minutos.

10 El medio se decanta en embudo y la fase orgánica se lava sucesivamente con 2 fracciones de 280 ml de sosa 0,55N y luego con 300 ml de agua destilada.

La fase orgánica se concentra en seco en el evaporador rotativo (50°C/50 mmHg).

Se obtienen 79,4 g de un aceite pegajoso (11) que se endurece a 20°C con un rendimiento ponderal sobre el (8) empleado de 117%.

15 Espectro n°=5.578-V

Espectro de R.M.N ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d6) a una temperatura de 373K, δ en ppm): 1,41 (s: 9H); 1,53 (s: 3H); 1,64 (s: 3H); 3,64 (s: 6H); 3,71 (s: 3H); 3,86 (s: 3H); 3,99 (dd, J = 7 y 3 Hz:1H); 6,48 (d,J = 12,5 Hz:1H); 6,55 (d, J = 12,5 Hz:1H); 6,58 (s: 2H); 7,02 (mt: 2H); 8,13 (s ancho:1H); 8,82 (s ancho:1H).

20 Espectro de masa n° 213.565, m=542

DCI	m/z=560	MNH ₄ ⁺	plco de base
	m/z=543	MH ⁺	
	m/z=504	[MNH ₄ -tBu] ⁺	
	m/z=443	[MH-BOC] ⁺	

25 Espectro IR 425.857 CCl₄

3.409; 2.982; 2.938; 2.837; 1.712; 1.698; 1.534; 1.363; 1.249; 1.133; 1.092 y 851 cm⁻¹

Otras condiciones de acoplamiento se han empleado tales como:

-Anhídrido mixto (cloruro de pivalolilo/(10)

-DCC/HOBT -DCC/ HOSU-TOTU-N-N carbonildimidazol-etc...

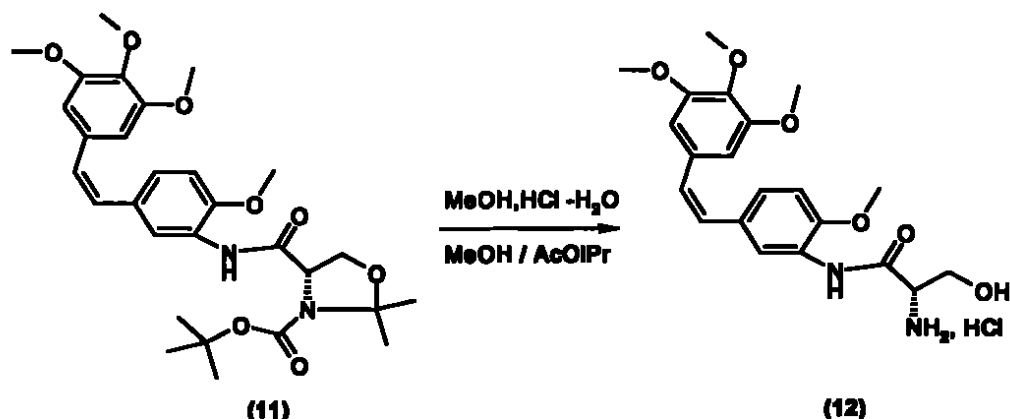
30 -En acetonitrilo, DMF, THF, Diclrometano, éster, etc...

El EDCI, HCl en diclorometano ha dado el mejor resultado.

Clorhidrato del (Z)-N-[2-metoxi-5-[2-(3,4,5-(trimetoxi-fenil)-vinil]-fenil]-L-serinamida

35

5



10 En un matraz de tres bocas de 1 litro provisto de agitación mecánica, de un termómetro, un tubo en Y, de un refrigerante sobre el que se monta un indicador de fugas por burbujeo y de un baño de calefacción, se echan a 20°C 61,8 g de (11) en disolución en 54 ml de metanol, se añaden 150 ml de acetato de isopropilo, 99 ml de metanol clorhídrico 2,3N y 8,2 ml de agua destilada. Se agita y se calienta a 60°C durante 3 horas. La disolución enfriada a 40°C se clarifica por filtración en vidrio sinterizado n°4 enjuagado con 40 ml de metanol. Se recarga el filtrado en el matraz de 3 bocas agitado y se añaden, 194 ml de acetato de isopropilo, se vuelve a calentar a 40°C, la disolución se inicia con 0,2 g de (12) y luego se vierte gota a gota en 1 hora 194 ml de acetato de isopropilo, el medio cristaliza lentamente durante la adición.

20 Se deja que vuelva el medio a la temperatura ambiente y luego se enfría y se mantiene por la noche a 5°C.

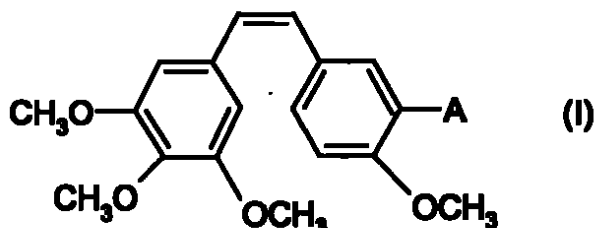
Al día siguiente la papilla se filtra sobre vidrio sinterizado, la torta se filtra por succión se lava con 4 fracciones de 50 ml de acetato de isopropilo, escurrido a fondo y luego se seca en la estufa hasta peso constante (35°C/10 mmHg).

25 Se obtienen 28 g de (12) con un rendimiento en 2 etapas (acoplamiento y luego desprotección) de: 58%, y una titulación en HPLC NI > 98%.

Es decir un rendimiento global tal que, para la síntesis realizada según el primer procedimiento vía V0 2 de: 30%. [(12) obtenido sobre (5) introducido].

REIVINDICACIONES

1- Procedimiento de preparación de combretastatinas de la fórmula general (I) siguiente :

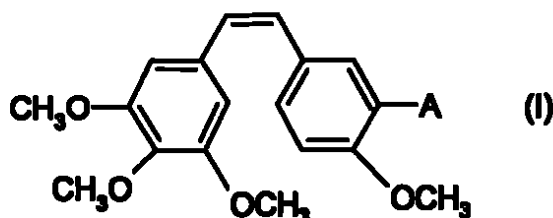


en la que A representa un grupo amino, caracterizado porque después de la condensación de Wittig en presencia de bromuro o cloruro de (3,4,5-trimetoxi-bencil)-trifenilfosfonio y del 3-nitro-4-metoxi-benzaldehído o del 3,4,5-trimetoxi-benzaldehído con una sal de (4-metoxi-3-nitro-bencil)-trifenilfosfonio se realiza la reducción del grupo nitro en presencia de hierro.

2- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad de hierro utilizada está en exceso.

3- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque este exceso es superior a 2 equivalentes por mol del derivado nitrado de partida.

4- Procedimiento de preparación de combretastatinas de la fórmula general (I) siguiente:



en el que A representa un grupo amino, caracterizado porque se condensa, según el segundo procedimiento de realización, una sal de (3,4,5-trimetoxi-bencil)-trifenilfosfonio con el 3-amino-4-metoxi-benzaldehído, o también una sal de (3-amino-4-metoxi-bencil)-trifenilfosfonio con el 3,4,5-trimetoxi-benzaldehído.

5- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque se condensa una sal de (3,4,5-trimetoxi-bencil)-trifenilfosfonio con el 3-amino-4-metoxi-benzaldehído.

6- Procedimiento según las reivindicaciones 4 ó 5, caracterizado porque la reacción se realiza preferentemente en presencia de una base elegida entre el terc-butolato de potasio, terc-amilato de sodio, hidruro de sodio, butil-litio, LDA (Di-

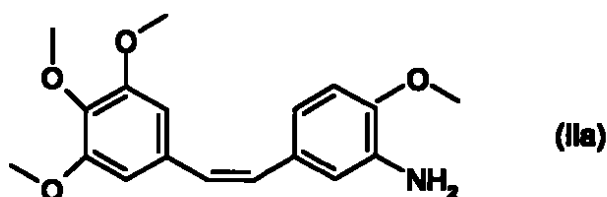
isopropilamina de litio), metilato de sodio, carbonato de potasio o derivados alcalinos de los hexametildisilanos.

7- Procedimiento según las reivindicaciones 4 ó 5, caracterizado porque se utiliza el metilato de sodio.

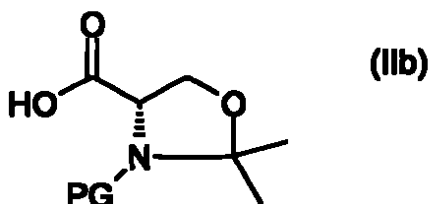
8- Procedimiento según las reivindicaciones 4 ó 5, caracterizado porque el disolvente de reacción, inerte frente a la reacción, se elige entre éteres (THF), disolventes apróticos polares (acetonitrilo, NMP, DMF, DMSO,...), alcoholes, disolventes aromáticos o agua.

9- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque la temperatura de reacción está comprendida preferentemente entre 0 y 10°C.

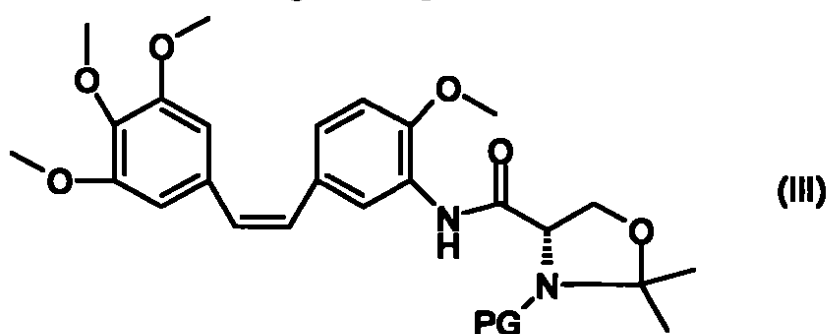
10. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I) en forma de sal de serina por acoplamiento de los derivados de fórmula (IIa):



con el derivado cíclico de la serina protegida de fórmula (IIb):

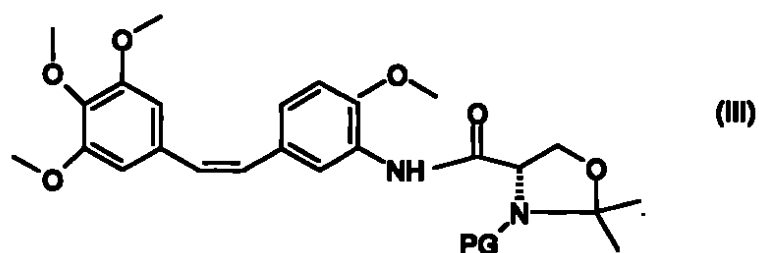


en la que PG representa un grupo protector de la función amina para dar un nuevo compuesto intermedio de fórmula general siguiente:



que a continuación se desprotege.

11- Compuesto Intermedio de acoplamiento entre la aminocombretastatina y el derivado cíclico de la serina protegida, caracterizado porque responde a la fórmula siguiente:



en la que PG es un grupo protector.

12- Compuesto Intermedio según la reivindicación 11, caracterizado porque PG representa un grupo protector elegido entre los siguientes grupos: terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo (CBZ) o 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc).

Nº de solicitud internacional

PCT/FR 03/01117

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

IPC 7 C07C213/02 C07D263/06

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de la clasificación)

IPC 7 C07C C07D

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPO- Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones NI
A	US 5 731 353 A (OHSUMI KOJI ET AL) 24 Marzo 1998 (24-03-1998) citado en la solicitud columna 4 - columna 8	1 - 12
A	US 5 674 906 A (HATANAKA TOSHIHIRO ET AL) 7 Octubre 1997 (07-10-1997) citado en la solicitud columna 7 - columna 20 -/-	1 - 12

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos.

☒ Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo.

* Categorías especiales de los documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional

27 Octubre 2003

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

04/11/2003

Nombre y dirección postal de la ISA
Oficina Europea de Patentes, P.B. 5018
Patentlaan 2
NL - 2200 HL Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Sánchez García, J.M.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Nº de solicitud internacional

PCT/FR 03/01117

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones Nº
A	PINNEY K G ET AL: "Synthesis and biological evaluation of aryl azide derivatives of combretastatin A-4 as molecular probes for tubulin" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD., GB, vol. 8, no. 10, 2000, páginas 2417-2425, XP002955631 SIN: 0968-0896 citado en la solicitud página 2420; figura 2421 ---	1-12

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
 Información relativa a miembros de familia de patentes

Nº de solicitud internacional
PCT/FR 03/01117

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 5731353 A	24-03-1998	AT 174899 T	15-01-1999
		CA 2131683 A1	09-03-1995
		CN 1105967 A,B	02-08-1995
		DE 69415445 D1	04-02-1999
		DE 69415445 T2	22-07-1999
		DK 641767 T3	23-08-1999
		EP 0641767 A1	08-03-1995
		ES 2126068 T3	16-03-1999
		GR 3029603 T3	30-06-1999
		JP 3045017 B2	22-05-2000
		JP 7220558 A	29-08-1995
		SI 641767 T1	30-04-1999
		US 5525632 A	11-06-1996
US 5674986 A	07-10-1997	AT 185792 T	15-11-1999
		CA 2171275 A1	08-09-1996
		CN 1143629 A,B	26-02-1997
		DE 69604714 D1	25-11-1999
		DE 69604714 T2	15-06-2000
		DK 731085 T3	17-04-2000
		EP 0731085 A1	11-09-1996
		ES 2137620 T3	16-12-1999
		GR 3032311 T3	27-04-2000
		JP 3163391 B2	08-05-2001
		JP 8301831 A	19-11-1996
		PT 731085 T	28-04-2000

REQUETE PCT

FRAV2002/007

Original (pour PRESENTATION) - Imprimé le 04.04.2003 08:19:11 AM

0	Réserve à l'office récepteur	
0-1	Demande internationale No.	
0-2	Date du dépôt international	
0-3	Nom de l'office récepteur et "Demande internationale PCT"	
0-4	Formulaire - PCT/RO/101 Requête PCT	
0-4-1	Préparé avec	PCT-EASY Version 2.92 (mis à jour 01.10.2002)
0-5	Pétition Le soussigné requiert que la présente demande internationale soit traitée conformément au Traité de coopération en matière de brevets	
0-6	Office récepteur (choisi par le déposant)	Institut national de la propriété industrielle (France) (RO/FR)
0-7	Référence du dossier du déposant ou du mandataire	FRAV2002/007
I	Titre de l'invention	PROCEDES DE PREPARATION DE COMBRETASTATINES
II	Déposant	
II-1	Cette personne est :	Déposant seulement
II-2	Déposant pour	Tous les Etats désignés
II-4	Nom	AVENTIS PHARMA S.A.
II-5	Adresse:	20 avenue Raymond Aron F-92160 ANTONY France
II-6	Nationalité (nom de l'Etat)	FR
II-7	Résidence (nom de l'Etat)	FR
II-8	No. de téléphone	01 55 71 71 71
II-9	No de télécopieur:	01 47 02 50 14
II-10	Courrier électronique:	www.aventis.com
III-1	Déposant et/ou inventeur	
III-1-1	Cette personne est :	Inventeur seulement
III-1-4	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	MUTTI, Stéphane
III-1-5	Adresse:	122 avenue du Maréchal Joffre F-94170 LE PERREUX SUR MARNE France
III-2	Déposant et/ou inventeur	
III-2-1	Cette personne est :	Inventeur seulement
III-2-4	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	LAVIGNE, Michel
III-2-5	Adresse:	4 allée des Acacias F-91380 CHILLY MAZARIN France

REQUETE PCT

FRAV2002/007

Original (pour PRESENTATION) - Imprimé le 04.04.2003 08:18:11 AM

III-3	Déposant et/ou Inventeur	
III-3-1	Cette personne est :	Inventeur seulement
III-3-4	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	MALEJONOCK, Irina
III-3-5	Adresse:	97 avenue Paul Vaillant Couturier F-94400 VITRY SUR SEINE France
III-4	Déposant et/ou Inventeur	
III-4-1	Cette personne est :	Inventeur seulement
III-4-4	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	CASIMIR, Jean-Paul
III-4-5	Adresse:	8 avenue de Paris F-95600 RAUBONNE France
IV-1	Mandataire ; Représentant commun ou adresse pour la correspondance. La personne nommée ci-dessous est/à été désignée pour agir au nom du ou des déposants auprès des autorités internationales compétentes, comme	mandataire
IV-1-1	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	LE PENNEC, Magali
IV-1-2	Adresse:	AVENTIS PHARMA S.A. Direction Brevets 20 avenue Raymond Aron F-92165 ANTONY CEDEX France
IV-1-3	No. de téléphone	01 55 71 71 57
IV-1-4	No de télécopieur:	01 55 71 72 91
IV-1-5	Courrier électronique:	magali.le-pennec@aventis.com
V	Désignation d'Etats	
V-1	Brevet régional (d'autres formes de protection ou de traitement, le cas échéant, sont spécifiées entre parenthèses pour les Etats désignés concernés)	AP: GH GM KE LS MN MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW et tout autre Etat qui est un Etat contractant du Protocole de Harare et du PCT EA: AM AE BY KG KE MD RU TJ TM et tout autre Etat qui est un Etat contractant de la Convention sur le brevet eurasiatique et du PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK TR et tout autre Etat qui est un Etat contractant de la Convention sur le brevet européen et du PCT [Si, HU, RO] OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG et tout autre Etat qui est un Etat membre de l'OAPI et un Etat contractant du PCT

REPLI PAR RC

REPLI PAR 30

V-2	Brevet national (d'autres formes de protection ou de traitement, le cas échéant, sont spécifiées entre parenthèses pour les Etats désignés concernés)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG <u>SI</u> SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-3	Brevet national (Etats devenus parties au PCT après la diffusion de la présente version du logiciel EASY)	NI NICARAGUA
V-4	Déclaration concernant les désignations de précaution Outre les désignations faites sous les rubriques V-1, V-2 et V-3, le déposant fait aussi, conformément à la règle 4.9.b), toutes les désignations qui seraient autorisées en vertu du PCT, à l'exception de toute désignation(s) indiquée(s) dans la rubrique V-6 ci-dessous. Le déposant déclare que ces désignations additionnelles sont faites sous réserve de confirmation et que toute désignation qui n'est pas confirmée avant l'expiration d'un délai de 15 mois à compter de la date de priorité sera considérée comme retirée par le déposant à l'expiration de ce délai.	
V-6	Exclusion(s) des désignations de précaution	NEANT
VI-1	Revendication de priorité d'une demande nationale antérieure	
VI-1-1	Date de dépôt	11 avril 2002 (11.04.2002)
VI-1-2	Numéro	02 04499
VI-1-3	Pays	FR
VII-1	Administration chargée de la recherche internationale choisie	Office européen des brevets (OEB) (ISA/EP)
VII-2	Demande d'utilisation des résultats d'une recherche antérieure; mention de cette recherche	
VII-2-1	Date	12 février 2003 (12.02.2003)
VII-2-2	Numéro	FA 618567
VII-2-3	Pays (ou office régional)	EP

REQUETE PCT

FRAV2002/007

Original (pour PRESENTATION) - Imprimé le 04.04.2003 08:18:11 AM

VIII	Déclarations	Nombre de déclarations	
VIII-1	Déclaration relative à l'identité de l'inventeur	-	
VIII-2	Déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international, de demander et d'obtenir un brevet	-	
VIII-3	Déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international, de revendiquer la priorité de la demande antérieure	-	
VIII-4	Déclaration relative à la qualité d'inventeur (seulement aux fins de la désignation des États-Unis d'Amérique)	-	
VIII-5	Déclaration relative à des divulgations non opposables ou à des exceptions au défaut de nouveauté	-	
IX	Bordereau	Nombre de feuilles	Dossier(s) électronique(s) joint(s)
IX-1	Requête (y compris les feuilles pour déclaration)	5	-
IX-2	Description	23	-
IX-3	Revendications	3	-
IX-4	Abrégé	1	EZABST00.TXT
IX-5	Dessins	0	-
IX-7	TOTAL	32	
	Éléments joints	Document(s) papier joint(s)	Dossier(s) électronique(s) joint(s)
IX-8	Feuille de calcul des taxes	✓	-
IX-11	Copie du pouvoir général	référence n° 11904	-
IX-13	Document(s) de priorité	Élément(s) VI-1	-
IX-17	Disquette PCT-EASY	-	Disquette
IX-19	Figure des dessins qui doit accompagner l'abrégé		
IX-20	Langue de dépôt de la demande internationale	français	
X-1	Signature du déposant, du mandataire ou du représentant commun		
X-1-1	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	LE PENNEC, Magali	

RESERVE A L'OFFICE RECEPTEUR

10-1	Date effective de réception des pièces supposées constituer la demande internationale	
10-2	Dessins:	
10-2-1	Reçus	
10-2-2	non reçus	
10-3	Date effective de réception, rectifiés en raison de la réception ultérieure, mais dans les délais, de documents ou de dessins complétant ce qui est supposé constituer la demande internationale:	

REQUETE PCT

FRAV2002/007

Original (pour PRESENTATION) - Imprimé le 04.04.2003 08:19:11 AM

10-4	Date de réception, dans les délais, des corrections demandées selon l'article 11.2) du PCT	
10-5	Administration chargée de la recherche internationale	ISA/EP
10-8	Transmission de la copie de recherche différée jusqu'au paiement de la taxe de recherche	

RESERVE AU BUREAU INTERNATIONAL

11-1	Date de réception de l'exemplaire original par le Bureau International	
------	--	--

PCT (ANNEXE - FEUILLE DE CALCUL DES TAXES)

FRAV2002/007

Original (pour PRÉSENTATION) - imprimé le 04.04.2003 08:19:11 AM

(Cette feuille ne fait pas partie de la demande internationale ni ne compte comme une feuille de celle-ci)

0	Réserve à l'office récepteur		
0-1	Demande internationale No.		
0-2	Timbre à date de l'office récepteur		
0-4	Formulaire - PCT/RO/101 (Annexe) Feuille de calcul des taxes PCT		
0-4-1	Préparé avec	PCT-EASY Version 2.92 (mis à jour 01.10.2002)	
0-8	Référence du dossier du déposant ou du mandataire		FRAV2002/007
2	Déposant		AVENTIS PHARMA S.A.
12	Calcul des taxes prescrites	Montant total des taxes/multiplicateur	Montant total (EUR)
12-1	Taxe de transmission T	⇒	60
12-2-1	Taxe de recherche S	⇒	945
12-2-2	International search to be carried out by	EP	
12-3	Taxe internationale Taxe de base (30 premières feuilles) b1	444	
12-4	Feuilles suivantes	2	
12-5	Montant additionnel (X) b2	10	
12-6	Montant total additionnel	20	
12-7	b1 + b2 = B	464	
12-8	Taxes de désignation Nombre de désignations indiquées dans la demande internationale	95	
12-9	Number of designation fees payable (maximum 5)	5	
12-10	Montant de la taxe de désignation (X)	96	
12-11	Montant total des taxes de désignation D	480	
12-12	Réduction de taxe PCT-EASY R	-137	
12-13	Montant total de la taxe internationale (B+D-R) I	⇒	807
12-17	TOTAL DES TAXES DUES (T+S+I+P)	⇒	1 812
12-19	Mode de paiement	autorisation de débiter un compte de dépôt	
12-20	Instructions concernant le compte de dépôt L'office récepteur:	Institut national de la propriété industrielle (France) (RO/FR)	
12-20-1	Autorisation de débiter le total des taxes indiqué ci-dessus..	✓	

PCT (ANNEXE - FEUILLE DE CALCUL DES TAXES)

FRAV2002/007

Original (pour PRESENTATION) - Imprimé le 04.04.2003 08:19:11 AM

12-20-2	Autorisation de débiter tout montant manquant - ou de créditer de tout excédent - dans le paiement du total des taxes indiqués ci-dessus..	✓
12-20-3	Autorisation de débiter le montant de la taxe afférente à l'établissement du document de priorité.	✓
12-21	Compte de dépôt No.	126
12-22	Date	04 avril 2003 (04.04.2003)
12-23	Nom et signature	LE PENNEC, Magali 

MESSAGES DE VALIDATION ET REMARQUES

13-1-1	Remarques du déposant	DEPOT INDE : BLACK BOX
13-2-2	Messages de validation Etats	Vert? Il est possible d'effectuer davantage de désignations. Les Etats suivants n'ont pas été désignés: US. Prière de vérifier.
		Jaune! Désignation nationale supplémentaire ajoutée: procurez-vous des tables de mises à jour au lieu d'utiliser ce champ.
13-2-7	Messages de validation Bordereau	Vert? La demande internationale ne contient pas de dessins. Prière de vérifier.
13-2-8	Messages de validation Taxes	Vert? Prière de vérifier que le barème de taxes utilisé est le plus récent.
13-2-9	Messages de validation Paiement	Vert? Prière de vérifier que vous avez bien un compte de dépôt auprès de l'office récepteur.
13-2-10	Messages de validation Annoter	Vert? Toutes les indications qui peuvent être faites dans le formulaire de requête sont expressément prévues par le logiciel. Prière de confirmer la validité d'indications supplémentaires.

La demande d'examen préliminaire international doit être présentée directement à l'administration chargée de l'examen préliminaire international qui est compétente ou, si plusieurs administrations sont compétentes, à l'une d'entre elles, au choix du déposant. Le déposant peut indiquer le nom complet ou le code à deux lettres de cette administration au-dessus de la ligne qui suit :

IPEA/

PCT

CHAPITRE II

DEMANDE D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

selon l'article 31 du Traité de coopération en matière de brevets :

Le soussigné requiert que la demande internationale spécifiée ci-après fasse l'objet d'un examen préliminaire international conformément au Traité de coopération en matière de brevets et fait élection de tous les États éligibles sauf indication contraire.

Réservé à l'administration chargée de l'examen préliminaire international

Administration chargée de l'examen préliminaire international		Date de réception de la demande d'examen préliminaire international	
Cadre n° I IDENTIFICATION DE LA DEMANDE INTERNATIONALE			Référence du dossier du déposant ou du mandataire FRAV2002/0007
Demande internationale n° PCT/FR03/01117	Date du dépôt international (jour/mois/année) 9 AVRIL 2003 (09.04.03)	Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 11 AVRIL 2002 (11.04.02)	
Titre de l'invention PROCEDES DE PREPARATION DE COMBRETASTATINES			
Cadre n° II DÉPOSANT(S)			
Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.) AVENTIS PHARMA S.A. 20 avenue Raymond Aron 92160 ANTONY (France)		n° de téléphone 01 55 71 71 71	
		n° de télécopieur 01 47 02 50 14	
		n° de téléimprimeur 632378F	
		n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office	
Nationalité (nom de l'État): FR		Domicile (nom de l'État): FR	
Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)			
Nationalité (nom de l'État):		Domicile (nom de l'État):	
Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)			
Nationalité (nom de l'État):		Domicile (nom de l'État):	
☐ D'autres déposants sont indiqués sur une feuille annexée.			

Feuille n° ...2...

Demande internationale n°
PCT/FR03/01117

Cadre n° III MANDATAIRE OU REPRÉSENTANT COMMUN; OU ADRESSE POUR LA CORRESPONDANCE

La personne indiquée ci-dessous est ☒ mandataire ☐ représentant commun

- et ☒ a été désignée à une date antérieure; elle représente aussi le ou les déposants pour l'examen préliminaire international.
- ☐ est désignée par la présente; toute désignation antérieure de mandataires ou d'un représentant commun est de ce fait révoquée.
- ☐ est désignée par la présente, spécialement pour la procédure devant l'administration chargée de l'examen préliminaire international, en sus du ou des mandataires ou du représentant commun désignés antérieurement.

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

LE PENNEC Magali
AVENTIS PHARMA S.A.
Direction Brevets - LEO/144
20 avenue Raymond Aron
92165 ANTONY CEDEX (France)

n° de téléphone

01 55 71 71 57

n° de télécopieur

01 55 71 72 91

n° de télécopieur

632378F

n° sous lequel le mandataire est inscrit auprès de l'office

- ☐ Adresse pour la correspondance : cocher cette case lorsque aucun mandataire ni représentant commun n'est ou n'a été désigné et que l'espace ci-dessus est utilisé pour indiquer une adresse spéciale à laquelle la correspondance doit être envoyée.

Cadre n° IV BASE DE L'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Déclaration concernant les modifications :*

1. Le déposant souhaite que l'examen préliminaire international commence sur la base suivante :

☒ la demande internationale telle qu'elle a été déposée initialement

la description ☒ telle qu'elle a été déposée initialement
☐ telle qu'elle a été modifiée en vertu de l'article 34

les revendications ☒ telles qu'elles ont été déposées initialement

☐ telles qu'elles ont été modifiées en vertu de l'article 19 (avec, le cas échéant, la déclaration jointe aux modifications)
☐ telles qu'elles ont été modifiées en vertu de l'article 34

les dessins ☐ tels qu'ils ont été déposés initialement

☐ tels qu'ils ont été modifiés en vertu de l'article 34

2. ☐ Le déposant souhaite que les modifications apportées aux revendications en vertu de l'article 19 soient considérées comme écartées.
3. ☐ Le déposant souhaite que le commencement de l'examen préliminaire international soit différé jusqu'à l'expiration d'un délai de 20 mois à compter de la date de priorité, à moins que l'administration chargée de l'examen préliminaire international ne reçoive une copie des modifications effectuées en vertu de l'article 19 ou une déclaration du déposant, aux termes de laquelle celui-ci ne souhaite pas effectuer de modifications en vertu de l'article 19 (règle 69.1.d)). (Ne pas cocher cette case lorsque le délai visé à l'article 19 a expiré.)

* Lorsque aucune case n'est cochée, l'examen préliminaire international commencera sur la base de la demande internationale telle qu'elle a été déposée initialement ou, si l'administration chargée de l'examen préliminaire international reçoit copie des modifications apportées aux revendications en vertu de l'article 19 ou des modifications apportées à la demande internationale en vertu de l'article 34 avant d'avoir commencé à rédiger une opinion écrite ou le rapport d'examen préliminaire international, sur la base de la demande internationale ainsi modifiée.

Langue : l'examen préliminaire international sera effectué en FRANÇAIS

☒ la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée.

☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale.

☐ la langue de publication de la demande internationale.

☐ la langue de la traduction (qui sera) remise aux fins de l'examen préliminaire international.

Cadre n° V ÉLECTION D'ÉTATS

Le déposant élit tous les États éligibles (c'est-à-dire tous les États qui ont été désignés et qui sont liés par le chapitre II du PCT) à l'exclusion des États ci-après que le déposant souhaite ne pas élire :

Feuille n° ...3...

Demande internationale n°
PCT/FR03/01117

Cadre n° VI BORDEREAU

Aux fins de l'examen préliminaire international, les éléments suivants, établis dans la langue indiquée au cadre n° IV, sont joints à la présente demande d'examen :

- | | | |
|--|---|----------|
| 1. traduction de la demande internationale | : | feuilles |
| 2. modifications selon l'article 34 | : | feuilles |
| 3. copie (ou, si elle est exigée, traduction) des modifications selon l'article 19 | : | feuilles |
| 4. copie (ou, si elle est exigée, traduction) de la déclaration selon l'article 19 | : | feuilles |
| 5. lettre | : | feuilles |
| 6. autres pièces (préciser) | : | feuilles |

Réservé à l'administration chargée de l'examen préliminaire international

reçu	non reçu
------	----------

☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

Le ou les éléments cochés ci-après sont aussi joints à la demande d'examen préliminaire international :

- | | |
|---|--|
| 1. ☒ feuille de calcul des taxes | 5. ☐ explication de l'absence d'une signature |
| 2. ☐ pouvoir distinct original | 6. ☐ listages des séquences sous forme déchiffable par ordinateur |
| 3. ☐ original du pouvoir général | 7. ☐ tableaux relatifs aux listages des séquences sous forme déchiffable par ordinateur |
| 4. ☐ copie du pouvoir général; le cas échéant, numéro de référence : | 8. ☐ autres éléments (préciser) : |

Cadre n° VII SIGNATURE DU DÉPOSANT, DU MANDATAIRE OU DU REPRÉSENTANT COMMUN

À côté de chaque signature, indiquer le nom du signataire et, si cela n'apparaît pas clairement à la lecture de la demande d'examen préliminaire international, à quel titre l'intéressé signe.



LE PENNEC Magali

Réservé à l'administration chargée de l'examen préliminaire international

1. Date effective de réception de la DEMANDE D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL :

2. Date modifiée de réception de la demande d'examen préliminaire international, en cas de CORRECTIONS apportées en vertu de la règle 60.1.b) :

3. ☐ La demande d'examen préliminaire international a été reçue PLUS DE 19 mois après la date de priorité et les points 4 et 5 ne sont pas applicables.

☐ Le déposant a été informé en conséquence.

4. ☐ La demande d'examen préliminaire international a été reçue dans le délai de 19 mois à compter de la date de priorité, prorogé en vertu de la règle 80.5.

5. ☐ Bien que la demande d'examen préliminaire international ait été reçue plus de 19 mois après la date de priorité, le retard à l'arrivée est EXCUSE en vertu de la règle 82.

Réservé au Bureau international

Demande d'examen préliminaire international reçue de l'administration chargée de l'examen préliminaire international le :

CHAPITRE II

PCT

FEUILLE DE CALCUL DES TAXES

Annexe de la demande d'examen préliminaire international

Demande internationale n° PCT/FR03/01117 Référence du dossier du déposant ou du mandataire FRAV2002/0007 Déposant AVENTIS PHARMA S.A. 20 avenue Raymond Aron, 92160 ANTONY (France)	Réservé à l'administration chargée de l'examen préliminaire international Timbre à date de l'administration chargée de l'examen préliminaire international
CALCUL DES TAXES PRESCRITES 1. Taxes d'examen préliminaire EUR 1530 P 2. Taxes de traitement <i>(Les déposants de certains États ont droit à une réduction de 75% de la taxe de traitement. Lorsque le déposant (ou tous les déposants) ont droit à cette réduction, le montant devant figurer sous H est égal à 25% de la taxe de traitement.)</i> EUR 159 H 3. Total des taxes prescrites Additionner les montants portés dans les cadres P et H et inscrire le résultat dans le cadre TOTAL EUR 1689 TOTAL	
MODE DE PAIEMENT ☒ autorisation de débiter un compte de dépôt auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir plus bas) ☐ chèque ☐ mandat postal ☐ traite bancaire ☐ espèces ☐ timbres fiscaux ☐ coupons ☐ autre (préciser) :	
AUTORISATION DE DÉBITER (OU CRÉDITER) UN COMPTE DE DÉPÔT <i>(Les administrations chargées de l'examen préliminaire international ne permettent pas toutes l'utilisation de ce mode de paiement)</i> ☒ Autorisation de débiter le total des taxes indiqué ci-dessus. ☒ <i>(Cette case ne peut être cochée que si les conditions relatives aux comptes de dépôt établies par l'administration chargée de l'examen préliminaire international le permettent)</i> Autorisation de débiter tout montant manquant – ou de créditer de tout excédent – dans le paiement du total des taxes indiqué ci-dessus. IPRA/ _____ N° de compte de dépôt : 2804.0056 Date : 31 octobre 2003 Nom : LE PENNEC Magall Signature :	

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

Expéditeur : L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE
L'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

PCT

Destinataire La Pennec, Magali AVENTIS PHARMA S.A. Direction Brevets 20, Avenue Raymond Aron F-92165 Antony Cedex FRANCE		NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL (règle 71.1 DU PCT)	
22 JAN. 2004 PATENT DEPARTMENT		Date d'expédition (jour/mois/année) 19/01/2004	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire FRAV2002/007		NOTIFICATION IMPORTANTE	
Demande internationale n° PCT/FR03/01117	Date du dépôt international (jour/mois/année) 09/04/2003	Date de priorité (jour/mois/année) 11/04/2002	
Déposant AVENTIS PHARMA S.A.			

1. Il est notifié au déposant que l'administration chargée de l'examen préliminaire international a établi le rapport d'examen préliminaire international pour la demande internationale et le lui transmet ci-joint, accompagné, le cas échéant, de ses annexes.

2. Une copie du présent rapport et, le cas échéant, de ses annexes, est transmise au Bureau international pour communication à tous les offices élus.

3. Si tel ou tel office élu l'exige, le Bureau international établira une traduction en langue anglaise du rapport (à l'exclusion des annexes de celui-ci) et la transmettra aux offices intéressés.

4. RAPPEL

Pour aborder la phase nationale auprès de chaque office élu, le déposant doit accomplir certains actes (dépôt de traduction et paiement des taxes nationales) dans le délai de 30 mois à compter de la date de priorité (ou plus tard pour ce qui concerne certains offices) (article 39.1) (voir aussi le rappel envoyé par le Bureau international dans le formulaire PCT/IB/301).

Lorsqu'une traduction de la demande internationale doit être remise à un office élu, elle doit comporter la traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international. Il appartient au déposant d'établir la traduction en question et de la remettre directement à chaque office élu intéressé.

Pour plus de précisions en ce qui concerne les délais applicables et les exigences des offices élus, voir le Volume II du Guide du déposant du PCT.

Il est signalé au déposant que l'article 33(5) stipule que les critères de nouveauté, d'activité inventive et d'application industrielle tels que définis à l'article 33(2) à (4) ne servent qu'aux fins de l'examen préliminaire international et que "tout État contractant peut appliquer des critères additionnels ou différents afin de décider si, dans cet État, l'invention est brevetable ou non" (voir également l'article 27(5)). De tels critères additionnels peuvent par exemple avoir rapport à des exceptions à la brevetabilité ainsi qu'à des exigences concernant l'exposé suffisant de l'invention, la clarté des revendications et leur fondement sur la description.

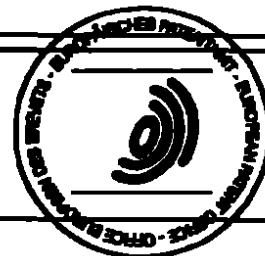
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international



Office Européen des Brevets
 D-80298 Munich
 Tél. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
 Fax: (+49-89) 2399-4465

Fonctionnaire autorisé

TANTUM P A
 Tél. (+49-89) 2399 2828



TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

(Rapport rationalisé d'après le communiqué du président de l'OEI publié au JO 11/2001)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire FRAV2002/007	POUR SUITE À DONNER Voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR03/01117	Date du dépôt international (jour/mois/année) 09/04/2003	Date de priorité (jour/mois/année) 11/04/2002
Classification internationale des brevets (CIB) ou classification nationale et CIB C07C213/00		
Déposant AVENTIS PHARMA S.A.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 2 feuilles, y comprise la présente feuille de couverture.
- ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des instructions administratives du PCT).
- Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée quant à la nouveauté l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire international 03/11/2003	Date d'achèvement du présent rapport 14/01/2004
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office Européen des Brevets D-80298 Munich Tél. (+49-89) 2399-0, Tx: 523636 epom d Fax: (+49-89) 2399-4465	Fonctionnaire autorisé JACOBS J J E Tél. (+49-89) 2399 2828



I. Base du rapport

Le présent rapport d'examen préliminaire international se base sur la demande telle que déposée initialement.

V. Déclaration motivée selon la règle 66.2.a (II) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

A la lumière des documents cités dans le rapport de recherche internationale, il est considéré que l'invention telle que définie dans les revendications répond aux critères énoncés à l'article 33.1 PCT, c'est-à-dire qu'elle est nouvelle, qu'elle implique une activité inventive et qu'elle est susceptible d'application industrielle.

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

De la: COMISIÓN DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL

A:

Le Pennec, Magall
AVENTIS PHARMA S.A.
Direction Brevets
20, Avenue Raymond Aron
F-92165 Antony Cedex
FRANCIA

PCT

NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Regla 71.1 del PCT)

Fecha de expedición
(día/mes/año)

19/01/2004

Referencia del expediente del solicitante o agente
FRA V2002/007

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Nº de solicitud internacional
PCT/FR 03/01117

Fecha de presentación internacional (día/mes/año)
09/04/2003

Fecha de prioridad (día/mes/año)
11/04/2002

Solicitante

AVENTIS PHARMA S.A.

1. Se notifica al solicitante que la Administración encargada del examen preliminar internacional ha establecido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y que le transmite en el anejo, acompañado, eventualmente, estos anejos.
2. Se está transmitiendo una copia del informe y sus anejos, si es que los hubiera, a la Oficina Internacional para su comunicación a todas las oficinas designadas.
3. Cuando sea requerido por cualquiera de las oficinas designadas, la Oficina Internacional preparará una traducción al inglés del informe (pero no de ninguno de los anejos) y transmitirá dicha traducción a esas oficinas.
4. **NOTIFICACIÓN IMPORTANTE**

Para abordar la fase nacional ante cada oficina designada, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de traducción y pago de tasas nacionales) dentro del plazo de 30 meses a contar desde la fecha de prioridad (o más tarde en lo que concierne a ciertas oficinas) (artículo 39.1) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional con el formulario PCT/IB/301).

Cuando una traducción de la solicitud internacional deba ser remitida a una oficina designada, debe comprender la traducción de cualquier anejo del informe de examen preliminar internacional. Corresponde a la solicitante establecer la traducción en cuestión y remitirla directamente a cada oficina designada interesada.

Para más detalles acerca de los plazos aplicables y requisitos de las Oficinas designadas, véase el Volumen II de la Guía para Solicitantes de PCT.

Se señala al solicitante que el artículo 33(5) establece que los criterios de novedad, de actividad inventiva y de aplicabilidad industrial como se definen en el artículo 33(2) a (4) no sirven más que con fines del examen preliminar internacional y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes con el fin de decidir si, en ese Estado, la invención es patentable o no" (véase igualmente el artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden, por ejemplo, tener relación con excepciones a la patentabilidad, así como a las exigencias en relación a la explicación suficiente de la invención, la claridad de las reivindicaciones y su fundamento en la descripción.

Nombre y dirección postal de la administración encargada del examen preliminar internacional

Oficina Europea de Patentes

D-80298 Munich

Tél. (+49-89) 2369-0, Tlx 523656 epmu d

Fax (+49-89) 2369-4465

Funcionario autorizado

TANTUM P A

Tel. (+49-89) 2369 2828



TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(artículo 36 y regla 70 del PCT)

(Informe racionalizado después del comunicado del presidente de la OEP publicado en JO 11/2001)

Referencia del expediente del solicitante o del agente FRAV2002/007	PARA ACCIÓN ADICIONAL véase la notificación de transmisión del informe de examen preliminar internacional (form. PCT/IPEA/416)	
Solicitud internacional n° PCT/FR 03/01117	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 09/04/2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 11/04/2002
Clasificación internacional de patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional y CIP C07C213/00		
Solicitante AVENTIS PHARMA S.A.		

- El presente informe de examen preliminar internacional, establecido por la administración encargada del examen preliminar internacional, se transmite al solicitante de acuerdo con el artículo 36.
- Este INFORME consta de un total de 2 hojas, y comprende la presente hoja de cubierta.

☐ Este informe está acompañado de anejos, es decir hojas de la memoria descriptiva, reivindicaciones o dibujos que han sido modificados y que son la base del presente informe o de hojas que contienen rectificaciones hechas ante la administración encargada del examen preliminar internacional (véase la regla 70.16 y la Instrucción 607 de las instrucciones administrativas del PCT).

Estos anejos comprenden un total de hojas.

- El presente informe contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes:

- | | | |
|------|-------------------------------------|--|
| I | ☒ | Base del informe |
| II | ☐ | Prioridad |
| III | ☐ | Sin establecimiento de opinión en cuanto a la novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial |
| IV | ☐ | Ausencia de unidad de invención |
| V | ☒ | Declaración razonada según el artículo 35(2) en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración |
| VI | ☐ | Ciertos documentos citados |
| VII | ☐ | Ciertos defectos en la solicitud internacional |
| VIII | ☐ | Ciertas observaciones acerca de la solicitud internacional |

Fecha de presentación de la petición de examen preliminar internacional 03/11/2003	Fecha de terminación del presente informe 14/01/2004
Nombre y dirección postal de la administración encargada del examen preliminar internacional  Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tlx 523656 epmu d Fax (+49-89) 2399-4465	Funcionario autorizado JACOBS J J E  Tel. (+49-89) 2399 2828

**INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud internacional n° PCT/FR 03/01117

I. Base del Informe

El presente Informe de examen preliminar Internacional se basa en la solicitud tal y como se presentó inicialmente.

V. Declaración razonada según el artículo 36.2.a (II) en cuanto a la novedad, actividad Inventiva o aplicabilidad Industrial

A la luz de los documentos citados en el Informe de búsqueda internacional, se ha considerado que la invención tal y como se define en las reivindicaciones responde a los criterios enunciados en el artículo 33.1 PCT, es decir, es nueva, implica actividad inventiva y es susceptible de aplicación industrial.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION RELATIVE
A LA PRESENTATION OU A LA TRANSMISSION
DU DOCUMENT DE PRIORITE

(Instruction administrative 411 du PCT)

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

LE PENNEC, Magali
Aventis Pharma S.A.
Direction Brevets
20, avenue Raymond Aron -
F-92165 Antony Cedex
FRANCEDIRECTION BREVETS
2 SEP. 2003
PATENT DEPARTMENT

Date d'expédition (jour/mois/année) 26 août 2003 (26.08.03)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire FRAV2002/007	NOTIFICATION IMPORTANTE
Demande internationale no PCT/FR03/01117	Date du dépôt international (jour/mois/année) 09 avril 2003 (09.04.03)
Date de publication internationale (jour/mois/année) Pas encore publiée	Date de priorité (jour/mois/année) 11 avril 2002 (11.04.02)
Déposant AVENTIS PHARMA S.A.	

- La date de réception (sauf lorsque les lettres "NR" figurent dans la colonne de droite) par le Bureau International du ou des documents de priorité correspondant à la ou aux demandes énumérées ci-après est notifiée au déposant. Sauf indication contraire consistant en un astérisque figurant à côté d'une date de réception, ou les lettres "NR", dans la colonne de droite, le document de priorité en question a été présenté ou transmis au Bureau International d'une manière conforme à la règle 17.1.a) ou b).
- Ce formulaire met à jour et remplace toute notification relative à la présentation ou à la transmission du document de priorité qui a été envoyée précédemment.
- Un astérisque(*) figurant à côté d'une date de réception dans la colonne de droite signale un document de priorité présenté ou transmis au Bureau International mais de manière non conforme à la règle 17.1.a) ou b). Dans ce cas, l'attention du déposant est appelée sur la règle 17.1.a) qui stipule qu'aucun office désigné ne peut décider de ne pas tenir compte de la revendication de priorité avant d'avoir donné au déposant la possibilité de remettre le document de priorité dans un délai raisonnable en l'espèce.
- Les lettres "NR" figurant dans la colonne de droite signalent un document de priorité que le Bureau International n'a pas reçu ou que le déposant n'a pas demandé à l'office récepteur de préparer et de transmettre au Bureau International, conformément à la règle 17.1.a) ou b), respectivement. Dans ce cas, l'attention du déposant est appelée sur la règle 17.1.a) qui stipule qu'aucun office désigné ne peut décider de ne pas tenir compte de la revendication de priorité avant d'avoir donné au déposant la possibilité de remettre le document de priorité dans un délai raisonnable en l'espèce.

Date de priorité	Demande de priorité n°	Pays, office régional ou office récepteur selon le PCT	Date de réception du document de priorité
11 avril 2002 (11.04.02)	02/04499	FR	07 juil 2003 (07.07.03)

Bureau International de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur: (41-22) 338.71.40	Fonctionnaire autorisé: Alexandre BOUVIER (Fax 338-8995) no de téléphone: (41-22) 338 8765
--	--

P

962JB

recibido el 02/05/02



PATENTE DE INVENCION
CERTIFICADO DE UTILIDAD
Código de la Propiedad Intelectual - Libro VI



DEPARTAMENTO DE PATENTES

DESIGNACIÓN DE INVENTOR(ES) Página N° 1/2

28 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléfons: 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie: 01 42 93 59 30

(Rellenar en el caso de que los solicitantes y los inventores
no sean las mismas personas)

Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra

DB 113 W / 200699

Sus referencias para este expediente (<i>optativo</i>)		FRAV2002/0007	
N° DE REGISTRO NACIONAL		0204499	
TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo) PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE COMBRETASTATINAS			
EL(LOS) SOLICITANTE(S): AVENTIS PHARMA S.A. 20, Avenue Raymon Aron 92160 ANTONY			
DESIGNA(N) COMO INVENTOR(ES): (Si hay más de tres inventores, utilizar varios formularios, indicando arriba a la derecha el n° de la página seguido del número total de páginas)			
☒ Apellido		MUTTI	
Nombre		Stéphane	
Dirección	Calle	122 avenue du Maréchal Joffre	
	Código postal y ciudad	94170	LE PERREUX SUR MARNE
Sociedad a la que pertenece (<i>optativo</i>)			
☒ Apellido		LAVIGNE	
Nombre		Michel	
Dirección	Calle	4 allée des Acacias	
	Código postal y ciudad	91380	CHILLY MAZARIN
Sociedad a la que pertenece (<i>optativo</i>)			
☒ Apellido		MALEJONOCK	
Nombre		Irina	
Dirección	Calle	23 rue Basfrol	
	Código postal y ciudad	75011	PARIS
Sociedad a la que pertenece (<i>optativo</i>)			
FECHA Y FIRMA(S) DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S) O DEL MANDATARIO (Nombre y cargo del firmante)		AVENTIS PHARMA S.A. Apoderado	
Antony, 11 Abril 2002		LE PENNEC Magali	

La Ley n° 78-17 de 6 Enero 1978 relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades se aplica a las respuestas hechas en este formulario. Ella garantiza un derecho de acceso y de rectificación para los datos que les conciernen depositados en el INPI.



PATENTE DE INVENCION
CERTIFICADO DE UTILIDAD
Código de la Propiedad Intelectual - Libro VI



DEPARTAMENTO DE PATENTES

DESIGNACIÓN DE INVENTOR(ES) Página N° 2/2

28 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléfons: 33 (1) 53 04 63 04 Télécopie: 01 42 89 89 30

(Rellenar en el caso de que los solicitantes y los inventores
no sean las mismas personas)

Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra

DB 113 W / 200000

Sus referencias para este expediente <i>(optativo)</i>		FRAV2002/0007	
N° DE REGISTRO NACIONAL		0204499	
TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo) PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE COMBRETASTATINAS			
EL(LOS) SOLICITANTE(S): AVENTIS PHARMA S.A. 20, Avenue Raymon Aron 92160 ANTONY			
DESIGNA(N) COMO INVENTOR(ES): (Si hay más de tres inventores, utilizar varios formularios, indicando arriba a la derecha el n° de la página seguido del número total de páginas)			
☒ Apellido		CASIMIR	
Nombre		Jean-Paul	
Dirección	Calle	8 avenue de Paris	
	Código postal y ciudad	95600	EAUBONNE
Sociedad a la que pertenece <i>(optativo)</i>			
☐ Apellido			
Nombre			
Dirección	Calle		
	Código postal y ciudad		
Sociedad a la que pertenece <i>(optativo)</i>			
☐ Apellido			
Nombre			
Dirección	Calle		
	Código postal y ciudad		
Sociedad a la que pertenece <i>(optativo)</i>			
FECHA Y FIRMA(S) DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S) O DEL MANDATARIO (Nombre y cargo del firmante)		AVENTIS PHARMA S.A. Apoderado	
Antony, 11 Abril 2002		LE PENNEC Magali	

La Ley nº 78-17 de 6 Enero 1978 relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades se aplica a las respuestas hechas en este formulario. Ella garantiza un derecho de acceso y de rectificación para los datos que los conculmen depositados en el INPI.



PATENTE DE INVENCION

CERTIFICADO DE UTILIDAD - CERTIFICADO DE ADICION

COPIA OFICIAL

El Director general del Instituto nacional de la propiedad industrial certifica que el documento anejo es la copia certificada conforme de una solicitud de título de propiedad industrial solicitada en el Instituto.

Hecho en París, el 17 AGOSTO 2004

Por el Director general del Instituto
nacional de la propiedad industrial
El Jefe del Departamento de patentes

Fdo:

Martine PLANCHE

INSTITUTO
NACIONAL DE
LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL

DIRECCION
29 bis, rue de Saint-Petersbourg
75009 PARIS Cedex 08
Téléphone: 33 (0)1 33 04 83 04
Téléfax: 33 (0)1 33 04 48 23
www.inpi.fr



28 bis, rue de Saint Pétersbourg
75000 Paris Cedex 08
Téléphone: 01 53 04 53 04 - Télécopie: 01 42 94 88 54

PATENTE DE INVENCION

CERTIFICADO DE UTILIDAD

curia
N° 1135401

PETICIÓN DE CONCESIÓN 1/2

Importante es obligatorio rellenar la 2ª página

Este impreso se ha de cumplimentar legítimamente con tinta negra

DB 840 W / 100800

FECHA DE ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS

11 ABRIL 2002

LUGAR **75 INPI PARIS**

N° DE REGISTRO NACIONAL **0204499**
OTORGADO POR EL INPI

FECHA DE PRESENTACIÓN **11 ABRIL 2002**
OTORGADA POR EL INPI

**NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO
A QUIEN DEBE DIRIGIRSE LA CORRESPONDENCIA**

AVENTIS PHARMA S.A.
Direction Brevets – k2/144
20 Avenue Raymond Aron
92165 ANTONY CEDEX

Sus referencias para este expediente:
(optativo) FRAV2002/0007

Confirmación de una presentación por fax ☐ N° otorgado por el INPI al fax

TIPO DE SOLICITUD

Marcar una de las 4 casillas siguientes

Solicitud de patente ☒

Solicitud de certificado de utilidad ☐

Solicitud divisional ☐

Solicitud de patente inicial
o solicitud de certificado de utilidad inicial

N°

Fecha

N°

Fecha

Transformación de una solicitud de
patente europea Solicitud de patente
inicial ☐

N°

Fecha

TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo)

PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE COMBRETASTATINAS

**DECLARACIÓN DE PRIORIDAD
O PETICIÓN DEL BENEFICIO DE
LA FECHA DE PRESENTACIÓN DE
UNA SOLICITUD ANTERIOR
FRANCESA**

País u organización

Fecha

N°

País u organización

Fecha

N°

País u organización

Fecha

N°

☐ Si hay otras prioridades, marcar la casilla y utilizar el impreso "Continuación"

SOLICITANTE

☐ Si hay otros solicitantes, marcar la casilla y utilizar el impreso "Continuación"

Apellidos o denominación social

AVENTIS PHARMA S.A.

Nombre

Forma de sociedad

Sociedad Anónima

N° SIREN

3 . 0 . 4 . 4 . 6 . 3 . 2 . 8 . 4

CÓDIGO APE-NAF

...

Dirección

Calle

20 avenue Raymond Aron

Código postal y ciudad

92160

ANTONY

País

FRANCIA

Nacionalidad

Francesa

N° de teléfono (optativo)

01 55 71 71 71

N° de fax (optativo)

01 47 02 50 14

Correo electrónico (optativo)

www.aventis.com

**PATENTE DE INVENCION
CERTIFICADO DE UTILIDAD**

PETICIÓN DE CONCESIÓN 2/2

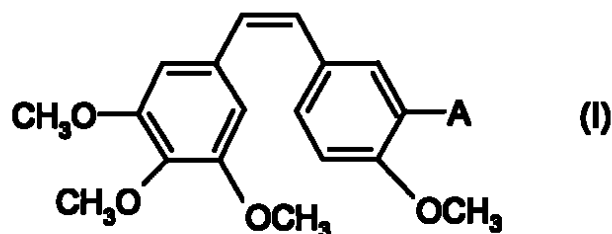
FECHA DE ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS 11 ABRIL 2002	
LUGAR 75 INPI PARIS	
Nº DE REGISTRO NACIONAL OTORGADO POR EL INPI 0204488	
DB 540 W / 180800	
Sus referencias para este expediente: (optativo) FRAV2002/0007	
☒ MANDATARIO (si ha lugar)	
Apellido LE PENNEC	
Nombre Magall	
Agencia o Sociedad AVENTIS PHARMA S.A.	
Nº de poder permanente y/o de vínculo contractual PG 8850	
Dirección	Calle 20 Avenue Raymond Aron
	Código postal y ciudad 96165 ANTONY CEDEX
Nº de teléfono (optativo) 01 55 71 71 57	
Nº de fax (optativo) 01 55 71 72 91	
Correo electrónico (optativo) Magall.le-pennec@aventis.com	
☒ INVENTOR (ES)	
Los inventores son los solicitantes ☐ SI ☒ No En este caso proporcionar una designación de inventor(es) separada	
☒ INFORME DE BÚSQUEDA Solamente para una solicitud de patente (que comprende división y transformación)	
Establecimiento inmediato o establecimiento diferido ☒ ☐	
Pago escalonado de la tasa (en dos plazos) ☐ SI ☒ No Pago en dos plazos, únicamente para las personas físicas	
☒ REDUCCIÓN DEL PORCENTAJE DE LAS TASAS Solamente para personas físicas ☐ Requerido para la primera vez para esta invención (adjuntar un aviso de no imposición) ☐ Requerido anteriormente a esta presentación (adjuntar una copia de la declaración de admisión para esta invención o indicar su referencia):	
Si Vd. ha utilizado el Impreso «Continuación» Indique el número de páginas adjuntas	
☒ FIRMA DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO (Nombre y calidad del firmante) AVENTIS PHARMA, S.A. Apoderado	
Anthony, 11 Abril 2002 LE PENNEC Magall	
VISADO DEL GOBIERNO GENERAL O DEL INPI Firma ilegible	

La Ley nº 78-17 de 6 Enero 1978 relativa a la Informática, a los ficheros y a las libertades se aplica a las respuestas hechas en este formulario. Ella garantiza un derecho de acceso y de rectificación para los datos que conciernen depositados en el INPI.

PROCEDIMIENTOS DE PREPARACIÓN DE COMBRETASTATINAS

La presente invención se refiere al nuevo procedimiento de preparación de combretastatinas y sus derivados.

Se entiende por combretastatinas o también derivados del estibeno los siguientes derivados de fórmula general:



en la que A representa un grupo hidroxilo o un grupo amino así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

Entre las sales se pueden citar el clorhidrato, el acetato, el fosfato, el metanosulfonato. Cuando el compuesto ó A es un grupo amino también puede estar acoplado a ácidos aminados para conducir a amidas, así como a sus sales farmacéuticamente aceptables.

La síntesis de los derivados del estibeno o de las combretastatinas que pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable así como las composiciones farmacéuticas que las contienen están descritas en las patentes US 4.996.237; US 5.525.632; US 5.731.353 y US 5.674.906. Estas patentes describen las combretastatinas así como sus metabolitos y describen su actividad oncológica *in vitro*.

Según estas patentes las combretastatinas se preparan a partir de sales de (3,4,5-trimetoxi-bencil)-trifenilfosfonio que se condensa sobre un 3-nitro- 3-hidroxi- (cuyo grupo hidroxilo está protegido) 4-metoxi-benzaldehído en presencia de hidruro de sodio o derivados litiados y luego el derivado obtenido, cuando está nitrado se reduce en presencia de zinc. El isómero de configuración cis se prepara a continuación por acción de la luz o por separación cromatográfica de la mezcla.

La presente invención se refiere a nuevos procedimientos de preparación de combretastatinas o sus derivados así como a mejoras en los procedimientos existentes.

En primer lugar se ha descubierto un primer procedimiento vía V0 1 de preparación de derivados de fórmula (I) para los que A representa un grupo amino, que es una mejora del procedimiento descrito en las patentes citadas anteriormente que consiste, después de la condensación de Wittig en presencia de bromuro o de

1er depósito

-2-

cloruro de (3,4,5-trimetoxi-bencil)-trifenilfosfonio y del 3-nitro-4-metoxi-benzaldehído, en realizar la reducción en presencia de hierro, en lugar del zinc utilizado con anterioridad, lo que permite alcanzar un rendimiento global de la reacción, en relación con el aldehído empleado, de 60% (el rendimiento con relación al aldehído empleado en la patente US 5.525.632 está comprendido entre 21% y 33%).

El primer procedimiento Vía V0 2 consiste en condensar el 3,4,5-trimetoxi-benzaldehído con bromuro o cloruro de (4-metoxi-3-nitro-bencil)-trifenilfosfonio. Para el conjunto de estos dos primeros procedimientos vías V0 1 y V0 2, se opera en presencia de una base elegida principalmente entre el terbutilato de potasio, el terc-amilato de sodio, el hidruro de sodio, el butil-litio, el LDA (litio di-Isopropilamina), el metilato de sodio, el carbonato de potasio o los derivados alcalinos de los hexametildisilanos.

Esta reacción se realiza en diferentes disolventes como éteres (THF), disolventes apróticos polares (acetonitrilo, NMP, DMF, DMSO...), alcoholes, disolventes aromáticos o agua, a una temperatura que se adaptará por el profesional a la base utilizada y al disolvente utilizado.

Esta reacción en lo que respecta al primer procedimiento vía V0 2 se describe principalmente en la publicación de K.G. Piney aparecido en Bloorg. Med. Chem. 8 (2.000) 2.417-2.425.

El 2-metoxi-5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-vinil]-nitrofenil se reduce según el procedimiento mejorado de la invención por acción del hierro. Es ventajoso utilizar una cantidad de hierro en exceso si se quiere una transformación completa del producto de partida. Este exceso es ventajosamente superior a 2 equivalentes por un mol del derivado nitrado de partida.

Se ha demostrado, que la misma etapa realizada en presencia de zinc en ácido acético, disolvente clásico de las reducciones con zinc, no permite obtener una reacción completa (en la patente US 5.525.632, el rendimiento de reducción realizado sobre el isómero Z puro varía entre 46 y 66%) y, por otra parte, las cantidades de zinc utilizadas son enormes y conducen en consecuencia a residuos industriales considerables, además el procedimiento genera una cantidad de compuesto "azo" importante resultante del acoplamiento entre la amina formada y el compuesto intermedio nitroso de reducción.

La reducción con hidrógeno reciente, generado por el formiato de amonio –en presencia de catalizadores clásicos como el paladio o el platino, ocasiona una fuerte isomertización indeseable del doble enlace en el isómero E, así como una saturación parcial del doble enlace.

La publicación de Piney previamente citada describe la reducción con hidrosulfito de sodio de un isómero Z nitro puro, obtenido después de cromatografía y recristalización, que conduce a un isómero Z amino con un rendimiento de sólo 37%.

5 Las hidrogenaciones con hidrógeno molecular, catalizadas por platino o paladio pocas veces son completas y conducen sobre todo a la saturación del doble enlace etilénico.

Se ha encontrado igualmente un segundo procedimiento que evita la etapa de reducción intermedia necesaria cuando se parte de un derivado nitrado. En efecto, es mucho más económico condensar, según un primer método de realización de este
10 segundo procedimiento, un bromuro o un cloruro de (3,4,5-trimetoxi-bencil)-trifenilfosfonio con un 3-amino-4-metoxi-benzaldehído o incluso, según un segundo método de realización de este segundo procedimiento el 3,4,5-trimetoxibenzaldehído con una sal del (3-amino-4-metoxi-bencil)-trifenilfosfonio.

Este segundo procedimiento según sus dos variantes necesita una etapa
15 menos que involucra productos CMR (Cancerígeno, Mutágeno, tóxico para la Reproducción), comparado con los primeros procedimientos vías V0 1 y V0 2, lo que en el ámbito industrial es una ventaja considerable desde el punto de vista de seguridad y coste de producción.

Según el segundo procedimiento vía V 03 de realización de la invención, se
20 pone la sal del (3,4,5-trimetoxi-bencil)-trifenilfosfonio en presencia del 3-amino-4-metoxibenzaldehído, la reacción se realiza, preferentemente, en presencia de una base elegida principalmente entre el terbutilato de potasio, el terc-amilato de sodio, el hidruro de sodio, el butil-litio, el LDA, el metilato de sodio, el carbonato de potasio o los derivados alcalinos de los hexametildisilanos. Se prefiere utilizar el metilato de sodio.

25 Esta reacción se lleva a cabo en diferentes disolventes como los éteres (THF), disolventes apróticos polares (acetonitrilo, NMP, DMF, DMSO...), alcoholes, disolventes aromáticos o agua, a una temperatura que se adapta por el profesional a la base utilizada y al disolvente utilizado.

La temperatura de reacción se adaptará por el profesional a la base utilizada,
30 durante la utilización del metilato, y está comprendida preferentemente entre 0 y 10°C. Después de la reacción, la base utilizada se neutraliza con un ácido en disolución acuosa, se lava la fase orgánica, se concentra y el producto deseado se obtiene después de cromatografía del concentrado bruto.

Según el segundo procedimiento vía V0 4 de realización de la invención, en
35 el que se pone la sal del (3-amino-4-metoxibencil)-trifenilfosfonio en presencia del 3,4,5-trimetoxi-benzaldehído, la reacción se realiza, preferentemente, en presencia de

1er depósito

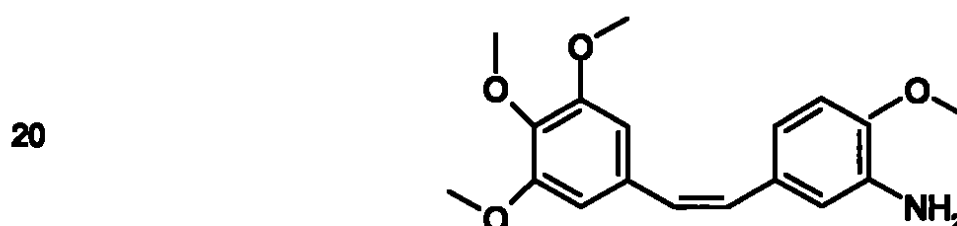
-4-

una base orgánica elegida principalmente entre el *terc*-butilato de potasio, el *terc*-amilato de sodio, el hidruro de sodio, el *butil*-litio, el LDA, el metilato de sodio, el carbonato de potasio o los derivados alcalinos de los hexametildisilanos. Se prefiere utilizar el metilato de sodio.

5 Esta reacción se lleva a cabo en diferentes disolventes como éteres (THF), disolventes apróticos polares (acetonitrilo, NMP, DMF, DMSO...), alcoholes, disolventes aromáticos o agua, a una temperatura que se adaptará por el profesional a la base utilizada o al disolvente utilizado.

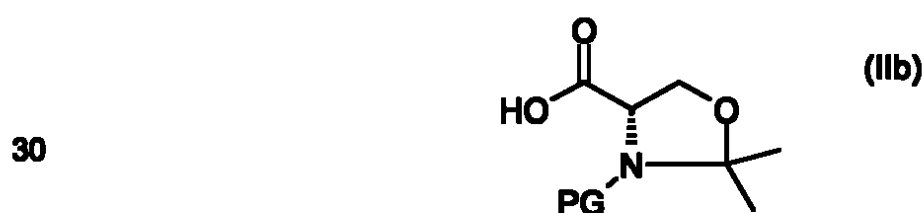
10 La temperatura de reacción se adaptará por el profesional a la base utilizada, durante la utilización del metilato, y está comprendida preferentemente entre 0 y 10°C. Después de la reacción, la base utilizada se neutraliza con un ácido en disolución acuosa, se lava la fase orgánica y se concentra y, el producto deseado se obtiene después de cromatografía del concentrado bruto.

15 El derivado obtenido según el segundo procedimiento vía V0 3, V0 4 ó durante la segunda etapa del primer procedimiento vía V0 1 ó V0 2 presenta la siguiente fórmula:



fórmula (IIa)

25 Es ventajoso, cuando se busca acoplar la serina con el compuesto de fórmula (IIa) introducir la L-serina doblemente protegida en el nitrógeno de la serina y en la función hidroxilo de fórmula general (IIb)

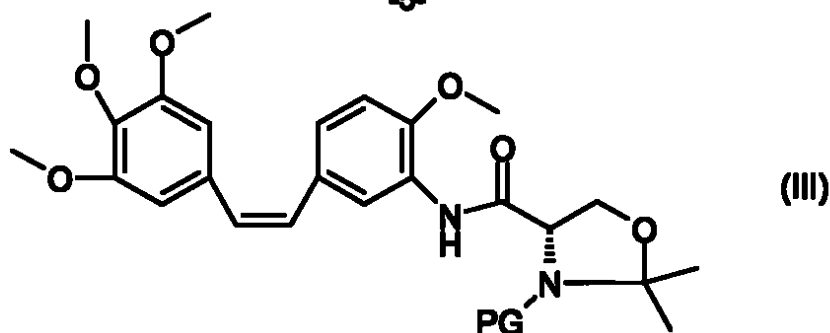


dónde PG representa un grupo protector de la función amina conocido por cualquier profesional para dar el nuevo compuesto intermedio con la siguiente fórmula general:

35

1er depósito

-5-



que a continuación se separa preferentemente de forma simultánea con la apertura del ciclo por hidrólisis ácida según una reacción de desprotección conocida por cualquier profesional. Preferentemente el grupo PG de las fórmulas (IIb) ó (III) representa un grupo protector elegido entre los siguientes grupos: *terc*-butoxycarbonilo, benzoyloxycarbonilo (CBZ) o 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc).

El compuesto de fórmula (III) anterior es nuevo y se reivindica como tal.

La condensación se realiza ventajosamente en presencia de EDCI (cloruro de 1-etil 3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) o en presencia de DCC (diciclohexilcarbodiimida) y de HOBT (hidroxibenzotriazol) o incluso en presencia de DCC (diciclohexilcarbodiimida) y de HOSU (N-Hidroxil succinimida) o por último en presencia de TOTU (O-[(Etoxicarbonil) dianometilnamino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato o de HBTU (O-Benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluoro-fosfato) o de N-N carbonilidimidazol. La reacción se realiza preferentemente en un disolvente inerte frente a la reacción que se elige principalmente entre disolventes apróticos polares tales como el acetonitrilo, la dimetilformamida, el tetrahidrofurano o los disolventes alifáticos clorados tales como el diclorometano o por último los ésteres.

El acoplamiento sobre el derivado de fórmula (IIa) también se puede realizar por acción de un anhídrido mixto, sintetizado *in-situ* entre cloroformiato o un cloruro de ácido carboxílico por ejemplo pivaloilo y L-serina doblemente protegida de fórmula (IIb) en presencia de una base terciaria del tipo NMM (N-metil morfolina) en diferentes disolventes inertes frente a la reacción, ésteres, éteres, disolventes clorados, acetonitrilo, etc...el anhídrido mixto se prepara preferentemente a una temperatura comprendida entre 0 y 10°C y luego la reacción se realiza a temperatura ambiente. Después de reacción se hidroliza el medio de reacción con una disolución acuosa y luego se decanta el medio y la fase orgánica obtenida se lava con una base hidroxilada.

La doble desprotección del compuesto de fórmula (III) se realiza por acción de un ácido orgánico o inorgánico, prefiriendo utilizar el ácido clorhídrico concentrado

acuoso en medio alcohólico. La temperatura de reacción está comprendida entre según un mejor medio de realización de la invención entre 50 y 70°C.

La invención se describirá de forma más completa por medio de los siguientes ejemplos que no deben ser considerados como limitativos de la invención.

5 La composición de las mezclas, el seguimiento y la evolución de las reacciones así como el rendimiento de los productos/intermedios no aislados y sus titulaciones se determinan por análisis HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Resolución).

Ejemplo 1 – Primer procedimiento vía V0 2 según la invención

Clorhidrato del (Z)-N-[2-metoxi-5-[2-(3,4,5-(trimetoxi-fenil) vinil]fenil]-L-serinamida

10 Esquema general de la síntesis

El nuevo procedimiento, llamado "Wittig inverso" a partir de bromuro de (4-metoxi-3-nitrobencil)-trifenilfosonio y de 3,4,5-trimetoxi-benzaldehído permite obtener la mezcla de isómeros Z y E de 2-metoxi-5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-vinil]-nitro-fenil con una relación Z/E de 75/25.

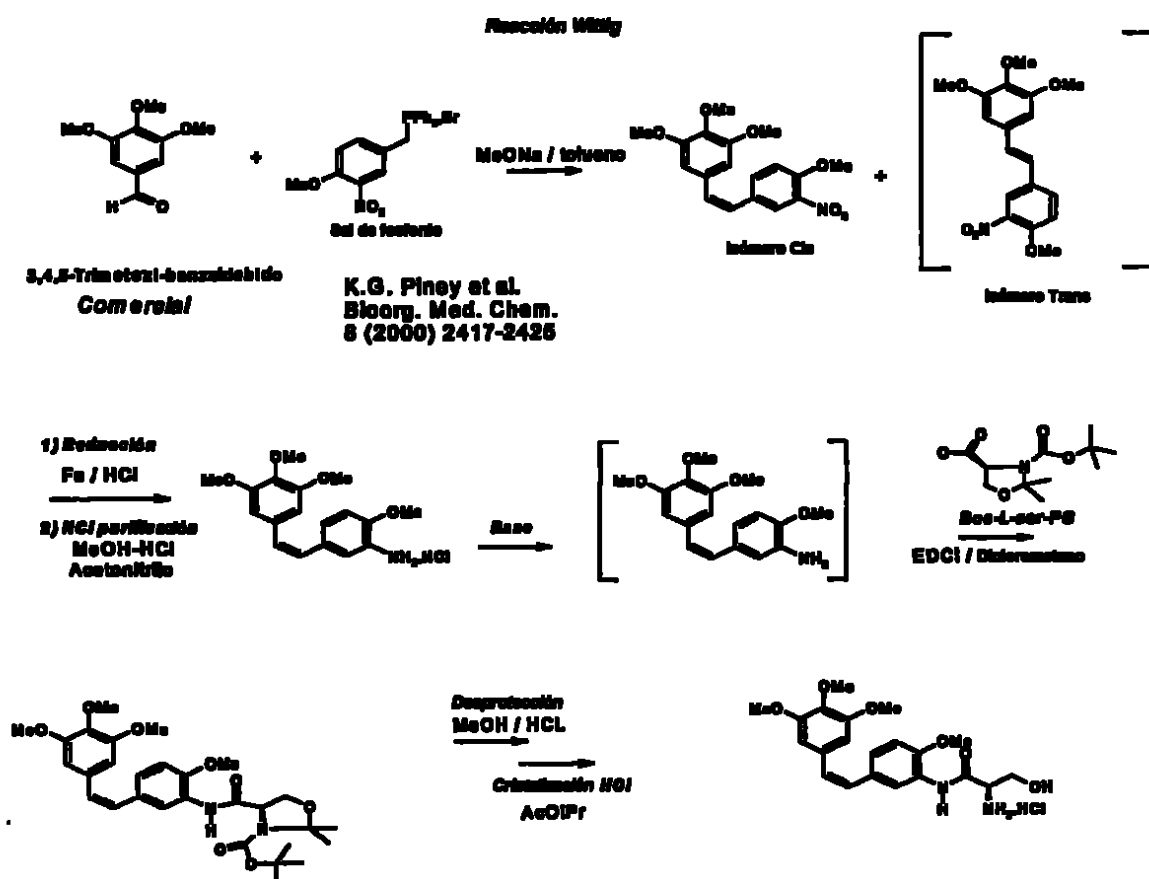
15

20

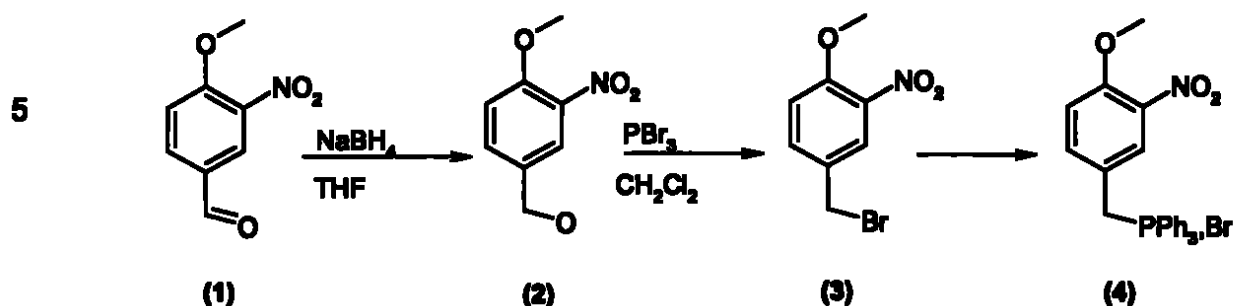
25

30

35



La preparación del bromuro de (4-metoxi-3-nitro-bencil)-trifenilfosfonio (4) se efectúa según el siguiente ejemplo:



10 Alcohol -3-nitro-4-metoxi-bencilico (2):

En un matraz de tres bocas de 2 litros provisto de agitación mecánica, de un termómetro, un tubo en Y, un embudo de adición para sólido y un refrigerante sobre el que se ha montado un indicador de fugas por burbujeo, se echan 90,5 g de 3-nitro-4-metoxi-benzaldehído (1), seguidos de 450 ml de THF y de 90 ml de etanol. Se enfría la disolución amarillo pálida obtenida a 10°C, luego se echan 10 g de borohidruro de sodio en 40 minutos a 10/15°C (la reacción es muy exotérmica y la temperatura deber mantenerse con un baño de hielo de acetona), al final de la adición la disolución parda gira hacia el azul marino. La disolución se agita durante 30 minutos a 10°C, el final de la reacción se controla por cromatografía en capa fina y se agita todavía 1 hora a 10°C y luego se deja la temperatura volver a la temperatura ambiente.

El embudo de adición se reemplaza por un embudo de adición isobárica de 500 ml por el que fluyen gota a gota 300 ml de agua destilada en 30 minutos manteniendo el medio a 20°C. Se observa un desprendimiento gaseoso al principio de adición.

El medio se concentra a 2/3 en el evaporador rotativo (50°C/20 mm Hg), y cristaliza un producto blanco en el concentrado acuoso en forma de bloques.

La fase acuosa enfriada se extrae con 250 ml y luego 150 ml de diclorometano, se lavan las fases orgánicas reunidas con 250 ml de agua destilada, y luego se secan sobre sulfato de magnesio.

Después de filtración la disolución clorometilénica se emplea tal como está en la reacción de bromación siguiente.

El rendimiento de esta etapa se considera del 100%.

NB: el alcohol (2) es comercial pero poco disponible.

3-nitro-4-metoxi-bromobencilo (3):

En un matraz de tres bocas de 1 litro provisto de agitación mecánica, de un termómetro, un tubo en Y, un embudo de adición y un refrigerante al que se monta un indicador de fugas por burbujeo, se echa la disolución clorometilénica de alcohol 3-

1er depósito

-8-

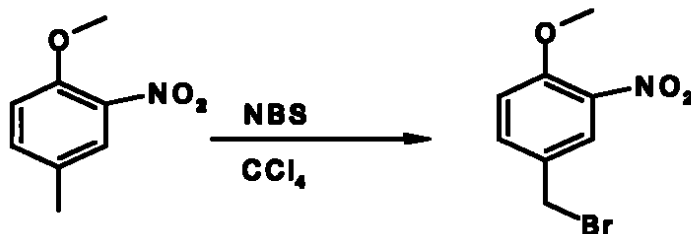
nitro-4-metoxi-bencilico (2), y se añaden 100 ml de diclorometano. La disolución agitada se enfría a 5°C y luego se vierten gota a gota manteniendo la temperatura a 5°C, 135,4 g de tribromuro de fósforo.

La disolución se agita 1 hora 30 minutos a 5°C, controlando el final de la reacción por cromatografía en capa fina y luego se vierten gota a gota manteniendo la temperatura a 15°C, 250 ml de disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio; se produce un fuerte escape de gas con un ligero retraso durante la adición.

El medio decantado en embudo se lava sucesivamente con 250 ml de agua destilada y 200 ml de disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra por evaporador rotativo (50°C/20 mm Hg).

Se obtienen 119 g de sólido en forma de agujas afiligradas amarillo-verde con un rendimiento químico en 2 etapas de 97%.

NB: este producto (3) también se puede preparar según el esquema siguiente descrito en la publicación *K.G. Plney et al. Bloorg. Med. Chem. 8 (2000) 2417-2425*



Bromuro de (3-nitro-4-metoxi-bencil)-trifenilfosfonio (4):

En un matraz de tres bocas de 2 litros, provisto de agitación mecánica, de un termómetro, un tubo en Y, un embudo de adición para sólido y un refrigerante sobre el que se monta un indicador de fugas por burbujeo, se echan 119 g de 3-nitro-4-metoxi-bromobencilo (3) sobre un ple agitado de 1.000 ml de tolueno, el medio enfriado a 25°C se disuelve. Se añaden entonces 128,5 g de trifenilfosfina, se calienta la disolución obtenida progresivamente hasta 60°C, se forma un precipitado a partir de 30°C. El medio se mantiene 4 horas a 60/65°C y luego se enfría a 30°C, se filtra sobre un vidrio sinterizado, se lava sobre filtro con 2 fracciones de 300 ml de tolueno, se filtra por succión y seca en la estufa (35°C/ 20 mmHg/20 horas).

Se obtienen 217 g de bromuro de (4-metoxi-3-nitro-bencil)-trifenilfosfonio con un rendimiento químico de 88%.

Síntesis descrita en la publicación: (disolvente utilizado: diclorometano)
K.G. Plney et al. Bloorg. Med. Chem. 8 (2000) 2.417-2.425

1er depósito

-9-

Espectro n°=4865- V

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm): 3,90 (s: 3H); 5,26 (d, J = 15 Hz: 2H); 7,33 (mt: 2H); 7,41 (mt: 1H); de 7,65 a 8,05 (mt: 15 H).

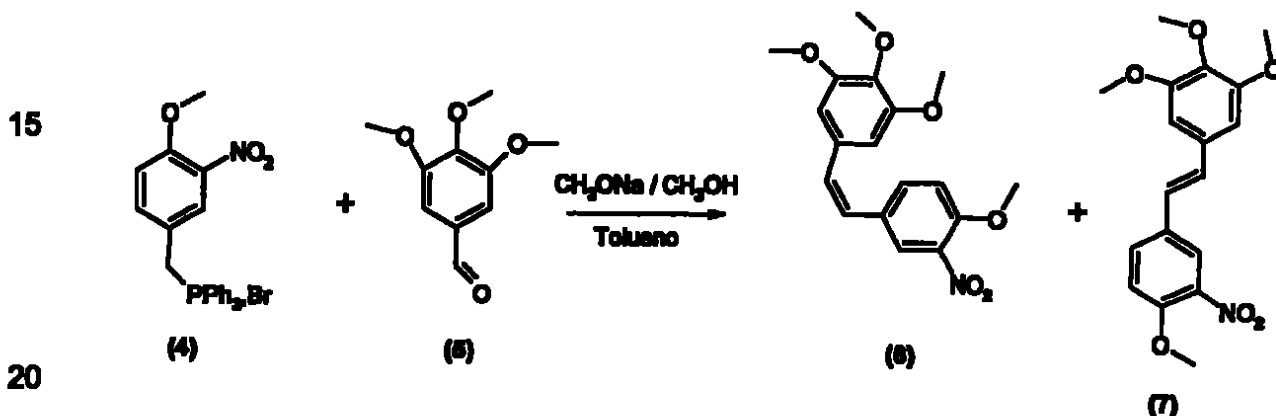
Espectro de masa n° 212.217, m= 428

5 El m/z=262 $[\text{PPh}_3]^+$ pico de baseDCI m/z=445 MNH_3^+ m/z=428 M^+ m/z=263 $[\text{PPh}_3\text{H}]^+$ pico de base

Espectro IR 426.469 KBr

10 2.889; 2.843; 2.776; 1.619; 1.527; 1.438; 1.362; 1.287; 1.270; 1.111; 752; 692 y 502 cm^{-1}

Mezcla Z y E de 2-metoxi-5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-vinil]-nitro-fenilo (6) y (7):



En un matraz de tres bocas de 2 litros, provisto de agitación mecánica, de un termómetro, un tubo en Y, un embudo de adición y un refrigerante sobre el que se monta un indicador de fugas por burbujeo, se echan a 20°C y en atmósfera de nitrógeno, 54,7 g de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (5), 148,6 g de bromuro de (4-metoxi-3-nitro-bencil)-trifenilfosfonio (4) y 1.300 ml de tolueno.

25 La suspensión agitada se enfría a 5°C por medio de un baño de hielo, y luego se vierte a 5°C en 40 minutos, 63,2 g de una disolución de metilato de sodio al 25% p/p en metanol.

30 Poco a poco con la adición la suspensión pasa del blanco débil al amarillo y luego al pardo.

Se agita durante 1 hora a 5°C, se controla el fin de la reacción por HPLC (consumo total del aldehído), entonces se añaden 3 g (0,05 moles) de ácido acético.

35 La suspensión se calienta a 40°C y se mantiene 30 minutos a 40°C, a esta temperatura, sólo las sales permanecen insolubles, se filtra a 40°C sobre vidrio sinterizado N°3 y se lavan las sales sobre filtro con 3 fracciones de 100 ml de tolueno.

1er depósito
-10-

El filtrado se recarga en un matraz con 250 ml de agua destilada, se agita la mezcla bifásica 20 minutos a 40°C y luego se decanta en embudo. La fase toluénica se lava todavía con 2 fracciones de 250 ml de agua destilada y luego se concentra en seco en el evaporador rotativo.

5 El depósito se recoge con 600 ml de isopropanol y 12 ml de tolueno a 40°C, el producto deseado comienza a cristalizar, se deja que la temperatura vuelva a la temperatura ambiente con agitación lenta hasta el día siguiente.

La suspensión agitada se enfría y se mantiene 1 hora a 5°C y luego se filtra sobre un vidrio sinterizado, se lava la torta con 2 fracciones de 125 ml de isopropanol, 10 se filtra por succión y se seca en la estufa a vacío (35°C/ 30 mmHg/ 18 horas).

Se obtienen 91,7 g de una mezcla de isómeros Z y E (6) y (7) con una relación Z/E de 75/25 (HPLC NI) y un rendimiento de 95%.

Síntesis descrita en la publicación: (disolvente utilizado: diclorometano: base utilizada: NaH)

15 K.G. Piney et al. *Bioorg. Med. Chem.* 8 (2000) 2417-2425

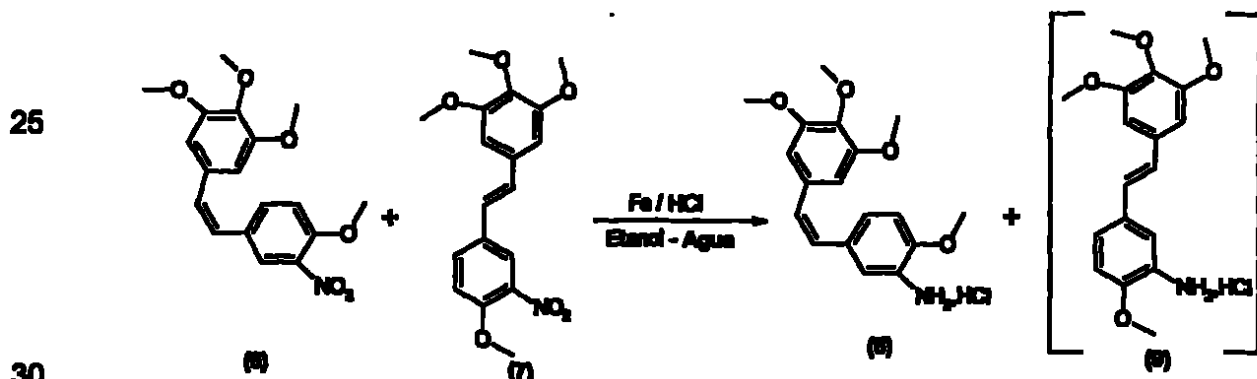
NB: Numerosas condiciones operatorias han sido experimentadas tales como:

Disolventes: THF, acetonitrilo, metanol y otros alcoholes, diclorometano, NMP, DMF, DMSO, etc...

Bases : t-butilato de potasio, t-amilato de sodio, sosa, NaH, BuLi/LDA, 20 carbonato de potasio, etc...

Temperaturas : de - 10°C al reflujo de algunos disolventes

Clorhidrato del Z-2-metoxi-5-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-vinil]-fenilamina (8):



En un matraz de tres bocas de 2 litros provisto de agitación mecánica, de un termómetro, un tubo en Y, un embudo de adición para sólido y un refrigerante sobre el que se monta un indicador de fugas por burbujeo y de un baño de calefacción, se echan, a 20°C y en atmósfera de nitrógeno, 80 g de mezcla Z y E 75/25 de 2-metoxi-5- 35 [2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-vinil]-nitro-fenilo (6) y (7), 640 ml de etanol absoluto y 160 ml de agua destilada.

1er depósito

-11-

Se agita rápidamente y se calienta en baño de aceite, se añaden a 50°C a la suspensión 7,8 ml de ácido clorhídrico 6N y luego se sube la temperatura del medio a 77±2°C, el medio es casi soluble.

5 Se añaden en 5 minutos por fracciones, 52 g de hierro en polvo. Desde la primera adición el medio se disuelve y luego se forma un depósito negruzco en las paredes del matraz.

Se mantiene 2 horas a 77±2°C, se controla por HPLC la desaparición de los nitros (6) y (7) de partida.

10 Se deja enfriar a 40°C y se filtra el medio sobre vidrio sinterizado provisto de clarcel, la torta se aclara con 2 fracciones de 160 ml de mezcla etanol/agua 80/20.

El filtrado, aguas madres y aguas de lavado, se concentran en el evaporador rotativo, y desde que el azeótropo se rompe comienza a precipitar un aceite en la fase acuosa residual.

15 Se extrae esta fase acuosa en embudo con 2 fracciones de 300 ml de diclorometano y luego se lava la fase orgánica con 2 fracciones de 300 ml de disolución acuosa semi-saturada de cloruro de sodio y con 300 ml de agua destilada.

20 La fase orgánica se concentra en seco en el evaporador rotativo, se obtienen 76 g de aceite que presenta una relación Z/E de 80/20 en HPLC. Este aceite se disuelve en 591 ml de metanol y se transvasa a un matraz de 1 litro con agitación, se añaden entonces 100 ml de metanol clorhídrico 2,32N, se siembra y se deja precipitar durante la noche con agitación.

La cantidad de metanol + metanol clorhídrico es tal que la concentración final en isómero Z (determinada por HPLC) es igual a 8,8 % p/v.

25 Al día siguiente el medio se filtra sobre vidrio sinterizado, la torta secada pesa 8,2 g y sólo está compuesta del isómero E (HPLC).

30 El filtrado (693 g), relación Z/E = 86/14, (HPLC) se concentra hasta la mitad en el evaporador rotativo, se añaden a los 347 g de concentrado, 400 ml de acetonitrilo y se vuelve a concentrar hasta obtener un concentrado de 347 g. Se añaden entonces 1.000 ml de acetonitrilo y se concentra hasta el comienzo de la cristalización, se trasvasa entonces el concentrado a un matraz de 4 litros con agitación que contiene 1.500 ml de acetonitrilo a 60°C y el medio precipita abundantemente.

35 Se mantiene 2,5 horas a 60°C con agitación, se deja enfriar a 30°C en 1 hora aproximadamente, la papilla se filtra sobre vidrio sinterizado, el isómero E (9) es soluble en el filtrado, la torta se lava con 2 fracciones de 200 ml de acetonitrilo y se seca en la estufa (35°C/ 30 mmHg/ 18 horas).

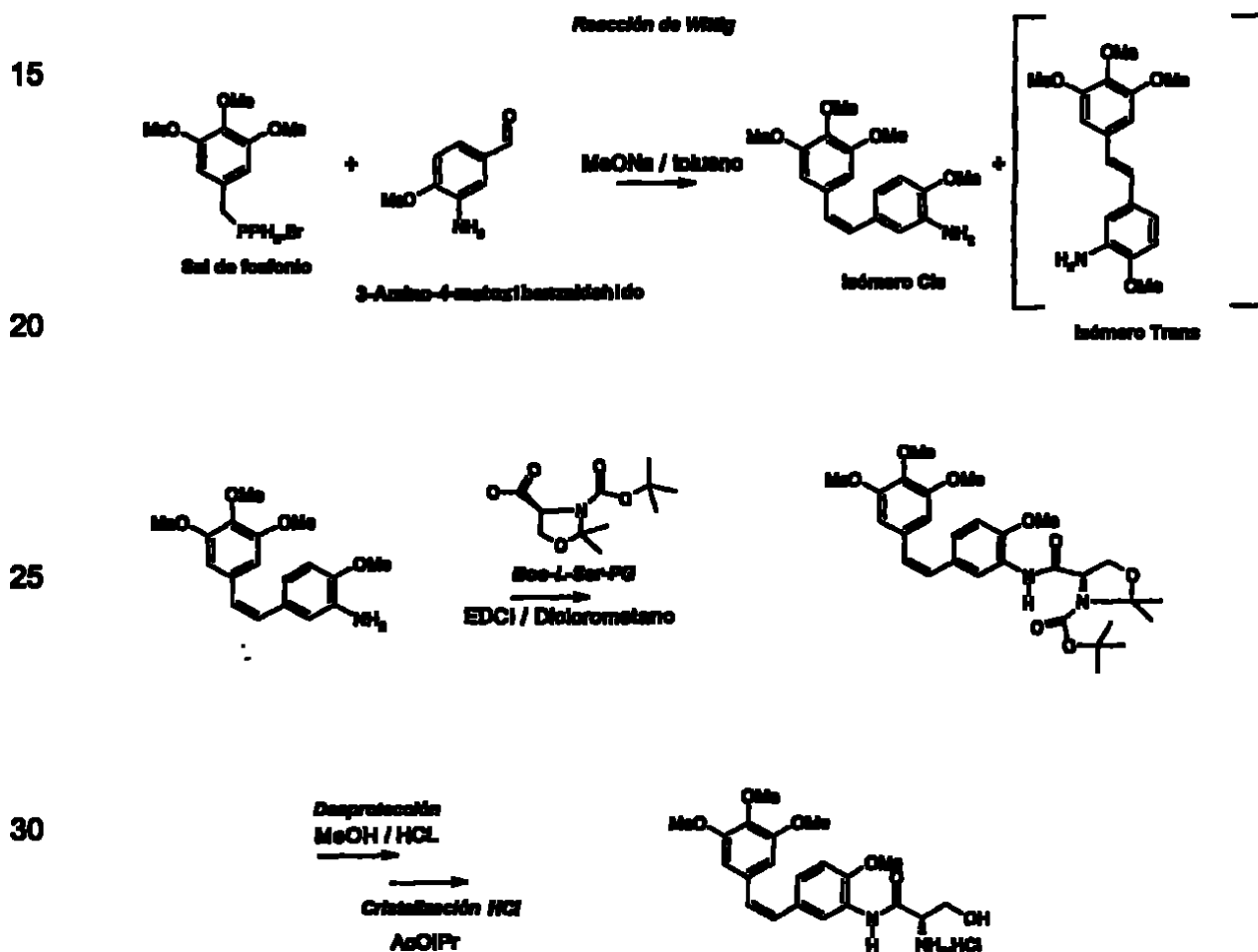
Se obtienen 45,7 g de Z-2-metoxi-5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-vinil]-fenilamina (8) con una titulación HPLC NI de 97% y un rendimiento tal que de 56% sea un rendimiento en isómero Z obtenido sobre el isómero Z empleado de 72%.

5 **EJEMPLO 2 – Síntesis según el segundo procedimiento vía V0 3 según la invención.**

El Interés del segundo procedimiento vía V0 3 con relación al primer procedimiento vía V0 2 llamado "Wittig Inverso" está en realizar la reacción de Wittig entre un producto ya reducido, el amino aldehído (1a) y el fosfonio (2a) y por lo tanto en suprimir una etapa química que emplea productos CMR.

10 Clorhidrato del (Z)-N-[2-metoxi-5-[2-(3,4,5-(trimetoxi-fenil) vinil] fenil]-L-serinamida.

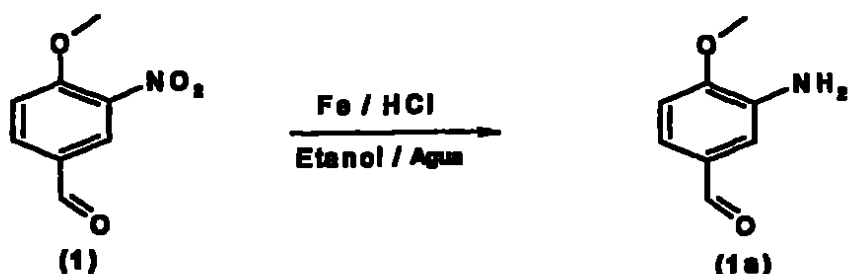
Esquema general de la síntesis.



35 **3-amino-4-metoxi-benzaldehído (1a):**

1er depósito
-13-

5



10

En un matraz de tres bocas de 2 litros en atmósfera inerte de gas argón y provisto de agitación mecánica, de un termómetro, un tubo en Y, un embudo de adición para sólido y un refrigerante sobre el que se monta un indicador de fugas por burbujeo y de un baño de calefacción, se echan 20 g de 3-nitro-4-metoxi-benzaldehído (1) y 350 ml de etanol absoluto, se agita, se calienta a 60°C, el medio se disuelve.

15

Se añaden gota a gota, a 60°C, 115 ml de agua destilada y luego 14 ml de ácido clorhídrico 2N. Se introducen entonces en pequeñas fracciones 24,7 g de hierro en polvo.

Se deja que la temperatura del medio vuelva a la temperatura ambiente en 2 horas. La reacción se completa (cromatografía en capa fina).

20

El medio se filtra sobre celita y se concentra a vacío, el depósito se recoge con diclorometano y la disolución orgánica se lava con 2 fracciones de agua destilada y luego se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco a vacío.

Se obtienen 16 g de (1a) bruto que se cromatografía en columna de sílice eluyendo con diclorometano.

25

Se obtienen 2 fracciones que contienen el producto deseado limpio que después de concentración liberan 11,5 g de (1a) puro, es decir un rendimiento del 69%.

Espectro nº2810-V de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm): 3,88 (s: 3H); 5,11 (mf: 2H); 7,01 (d, J = 8 Hz : 1H); 7,14 (d, J = 2 Hz: 1H); 7,18 (d, J = 8 Hz: 1H); 9,53 (s: 1H).

Espectro de masa nº210.112, m=151

30

EI	m/z=151	M ⁺	pico de base
	m/z=136	[M-CH ₃] ⁺	
	m/z=108	[136-CO] ⁺	
	m/z=80	[108-CO] ⁺	

Espectro IR: 425.135 KBr

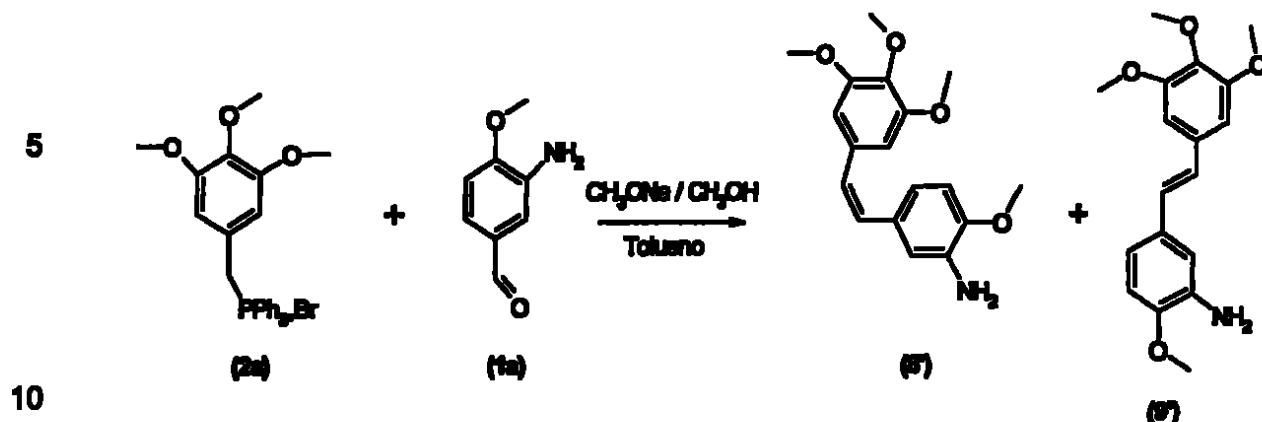
35

3.464; 3.437; 3.367; 3.349; 1.675; 1.655; 1.582; 1.513; 1.293; 1.241; 1.139; 1.023; 803 y 640 cm⁻¹

1er depósito

-14-

Z y E -2-metoxi-5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-vinil]-fenilamina (8') y (9'):



NB: El fosfonio (2a) es una materia prima ya descrita en la patente original Ajinomoto Co., Ltd US 5.525.632 y WO 01/12.579 A2.

En un matraz de tres bocas de 250 ml en atmósfera inerte de nitrógeno y provisto de agitación magnética, de un termómetro, un tubo en Y, un embudo de adición y un refrigerante sobre el que se monta un indicador de fugas por burbujeo, se echan 8,0 g de fosfonio (2a) y luego 2,20 g de amino-benzaldehído (1a) y 100 ml de tolueno. La suspensión agitada se enfría a 5°C y se vierten en 15 minutos 3,51 ml de metilato de sodio en disolución metanólica al 25% p/p. Después de 2,5 horas a 5°C la reacción sigue incompleta (TT : 45%) pero no evoluciona más (HPLC) y la relación Z/E es de 61/39. Se vierten entonces 0,2 ml de ácido acético diluido en 50 ml de agua; la temperatura asciende a 13°C, se agita 30 minutos y luego se decanta en embudo, se concentra la fase orgánica a vacío en el rotavapor y se obtienen 8 g de aceite amarillo.

En HPLC este aceite contiene el aldehído de partida del óxido de fosfina y la mezcla Z/E deseada con una relación 61/39.

El aceite se cromatografía en columna de sílice (40 partes p/p) eluido con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo/trietilamina (50/50/2).

2 series de fracciones reunidas se concentran en seco, conteniendo el primer extracto seco de 360 mg al isómero Z al 93% + impurezas no identificadas, y el segundo de 2,09 g al aldehído de partida y una mezcla Z/E que representa 39 y 37,5% en CLPH NI.

El balance ponderal en isómero Z (8') determinado por HPLC NI es de 1,15 g sobre 2,20 g de aldehído empleado, es decir un rendimiento de 24%.

EJEMPLO 3 – Síntesis según el segundo procedimiento vía V0 3 según la invención.

Como para la vía V0 2, el interés de la vía V0 3 con relación al primer procedimiento vía V0 2 llamado de "Wittig Inverso" está en realizar la reacción de

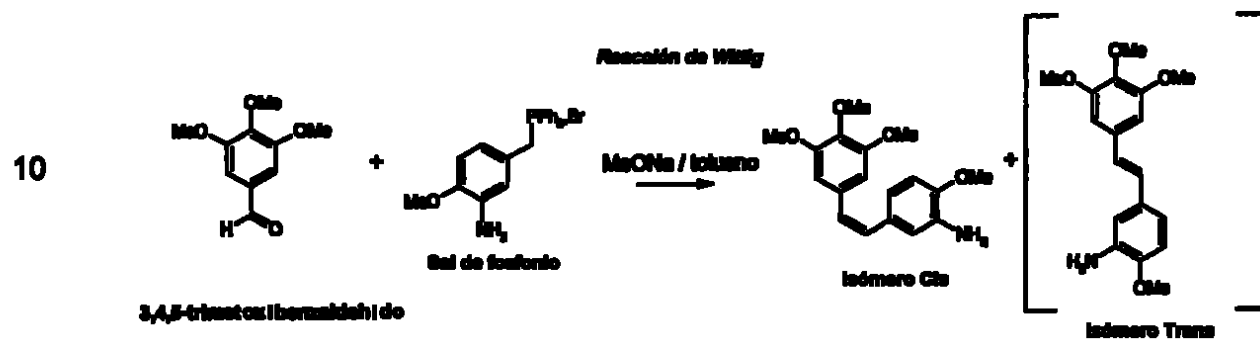
1er depósito

-15-

Wittig con un producto ya reducido, el bromuro de (3-amino-4-metoxi-bencil)-trifenilfosfonio (1b) y el 3,4,5-trimetoxi benzaldehído (5) y por lo tanto en suprimir una etapa química que emplea productos CMR.

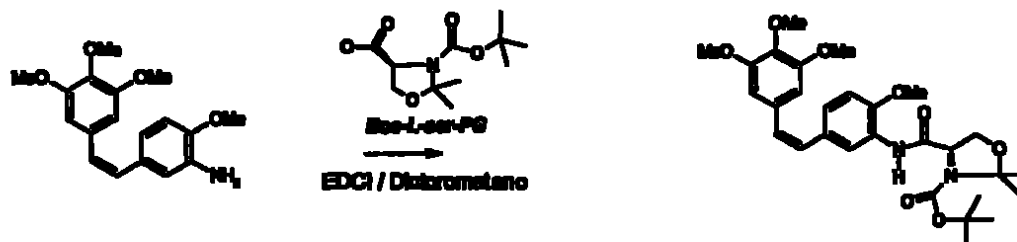
Clorhidrato del (Z)-N-[2-metoxi-5-[2-(3,4,5-(trimetoxi-fenil)-vinil]-fenil]-L-serinamida

Esquema general de la síntesis



15

20



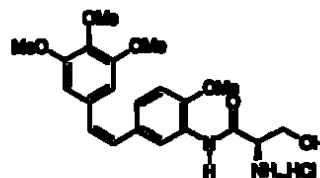
25

Desprotección

MeOH / HCl

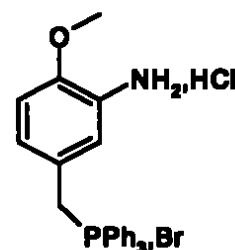
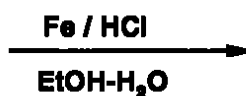
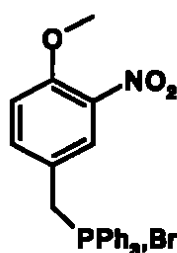
Cristalización HCl

AcOPr



Bromuro de (4-metoxi-3-amino-bencil)-trifenilfosfonio (1b)

30



35

En un matraz de tres bocas de 1 litro provisto de agitación mecánica, de un termómetro, un tubo en Y, un embudo de adición para sólido y un refrigerante sobre el

1er depósito

-16-

que se monta un Indicador de fugas por burbujeo y de un baño de calefacción, se echan 30 g de (4), 240 ml de etanol y 60 ml de agua destilada.

A la suspensión agitada, se añaden 1,76 ml de ácido clorhídrico 6N y se calienta a 70°C.

- 5 Se añaden entonces en 15 minutos en pequeñas fracciones, 9,9 g de hierro en polvo, el medio permanece insoluble. El medio se mantiene 2 horas a 75°C, los compuestos orgánicos pasan lentamente a disolución mientras se forma un depósito parduzco de hierro y de óxido de hierro.

- 10 Después de control HPLC queda todavía 5% de partida, se añaden de nuevo 2 g de hierro y se prosigue el calentamiento durante 1 hora, el TT se completa.

Se enfría a 40°C, se filtra el medio sobre celcel, se enjuaga con 100 ml de etanol al 20% de agua y el filtrado se concentra en seco a vacío en el rotavapor.

- 15 El depósito se recoge con 300 ml de isopropanol y cristaliza en el medio, se agita y se calienta a 50°C y el medio vuelve a pasar a disolución. Se vierten entonces 14 ml de isopropanol clorhídrico 5N, el medio precipita, se mantiene 1 hora a 50°C y luego se deja volver a la temperatura ambiente.

La papilla se filtra sobre vidrio sinterizado, la torta se lava con 50 ml de isopropanol, se filtra por succión a fondo y se seca en la estufa a vacío.

Se obtienen 27,3g de (1b) con un rendimiento de 89,9%.

- 20 Espectro nº4584-V de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm): 3,78(s: 3H); 5,03 (d ancho, J = 15 Hz : 2H); 6,43 (mf:1H); 6,62 (s ancho:1H); 6,82 (d ancho, J = 8 Hz: 1H); de 7,60 a 8,00 (mt: 15H).

Espectro de masa nº211.915, m=397

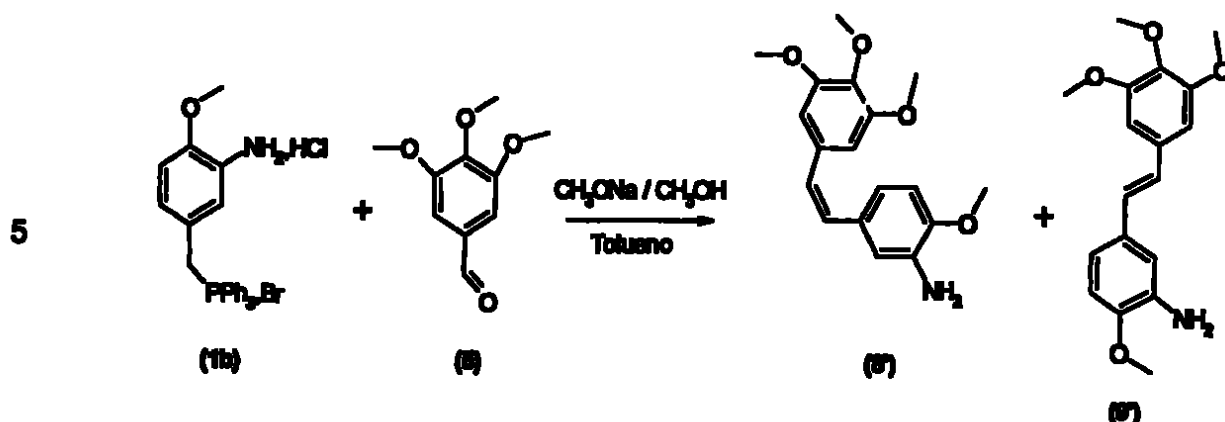
- | | | | | |
|----|-----|---------|-----------------------------------|--------------|
| 25 | El | m/z=397 | M ⁺ | |
| | | m/z=382 | [M-CH ₃] ⁺ | |
| | | m/z=262 | [PPh ₃] ⁺ | pico de base |
| | DCI | m/z=398 | MNH ₄ ⁺ | |
| | | m/z=263 | [PPh ₃ H] ⁺ | pico de base |

Espectro IR 426.386 KBr

- 30 3.254; 2.474; 1.920; 1.628; 1.520; 1.439; 1.433; 1.279; 1..110; 736; 690; 527 y 511 cm⁻¹.

Z y E -2-metoxi-5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-vinil]-fenilamina (8') y (9')

1er depósito
-17-



10 En un matraz de tres bocas de 250 ml en atmósfera inerte de nitrógeno y provisto de agitación magnética, de un termómetro, un tubo en Y, un embudo de adición y un baño refrigerante sobre el que se monta un indicador de fugas por burbujeo y de un baño de calefacción, se echan 11,02 g de (1b), 4 g de (5) y 70 ml de tolueno.

15 La suspensión agitada se enfría a 5°C y se vierte en 15 minutos, 4,92 ml de disolución de metilato de sodio en metanol al 25% p/p. Se agita la suspensión 2,5 horas a 5°C y luego se vierten 0,2 ml de ácido acético diluido en 50 ml de agua, la temperatura sube a 14°C y el medio se vuelve muy espeso, se diluye con 10 ml de tolueno y 10 ml de agua, queda un insoluble pardo.

20 La mezcla se filtra sobre clarcel, la torta se lava con 3 fracciones de 50 ml de tolueno (los lavados prácticamente no contienen más que el aldehído de partida y no están unidos al filtrado bifásico), el filtrado límpido (pH 12) se decanta en embudo y la fase orgánica se concentra en seco a vacío a 40°C, la relación Z/E determinada por HPLC NI es de 43/57.

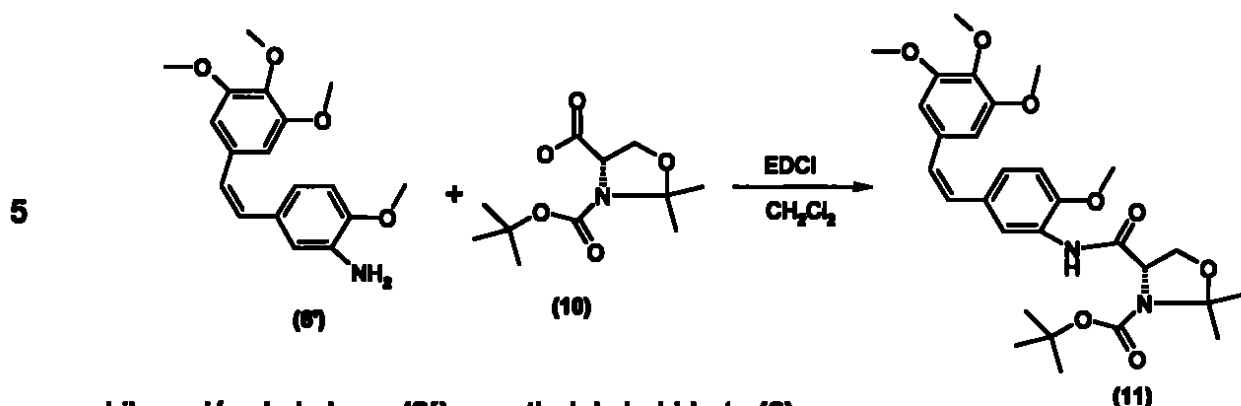
25 El aceite pardo obtenido (4g) se cromatografía en columna de sílice (100 partes p/p) eluido con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo/trietilamina (50/50/2).

2 series de fracciones reunidas se concentran en seco, el primer extracto seco de 1,1 g contiene 14% de isómero E y 59% de Z, el segundo pesa 1,08 g y contiene 88% de isómero E y 7% de Z.

30 El balance ponderal en isómero Z (8') determinado por HPLC NI es de 0,725 g sobre 4 g de aldehído empleado, es decir un rendimiento de 11,3%.

Z-4{2-metoxi-5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-vinil]-fenilcarbamoil}-2,2-dimetil-oxazolidina-3-ácido carboxílico terc-butil éster (11):

1er depósito
-18-



Liberación de la base (8') a partir del clorhidrato (8):

10 En un matraz erlenmayer de 1 litro se echan 44 g de (8), 16 g de hidrogenocarbonato de sodio y luego 200 ml de agua destilada y 375 ml de diclorometano. Se agita 20 minutos a temperatura ambiente, se obtienen dos fases limpias.

15 La fase orgánica se separa por decantación, se seca sobre sulfato de sodio y luego se filtra.

Se obtienen aproximadamente 400 ml de disolución de clorometilénica que contiene (8').

Obtención del 2,2-dimetil-oxazolidina-3,4-ácido dicarboxílico -3-ter-butil éster (10)

20 Este producto aunque comercial está poco disponible, por lo que ha sido preparado por saponificación con litina de su éster metílico según: *J. ORG.CHEM.* 63 (12)p.3983 (1998).

Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): 1,38 (s: 3H); 1,45 (s: 9H); 1,55(s: 3H); 3,95(mt:1H); 4,16 (mt: 1H); 4,31 (mr:1H); de 12,50 a 13,10 (mf amplado:1H).

25 Espectro de masa: n°213.135, m=245

DCI	m/z=263	MNH ₄ ⁺
	m/z=246	MH ⁺
	m/z=207	[MNH ₄ -tBu] ⁺ pico de base
	m/z=146	[MH-BOC] ⁺

30 Espectro IR:426.759 KBr

1.744; 1.704; 1.638; 1.407; 1.368; 1.164; 1.104; 856; 836 y 623 cm⁻¹

Acoplamiento

35 En un matraz de tres bocas de 2 litros provisto de agitación mecánica, de un termómetro, un tubo en Y, un embudo de adición y un refrigerante sobre el que se monta un indicador de fugas por burbujeo y de un baño de hielo, se echa la disolución (8'), se añaden 600 ml de diclorometano y se enfría con agitación.

1er depósito

-19-

A 5°C se añaden 42,9 g de 2,2-dimetil-oxazolidina-3,4-ácido dicarboxílico-3-ter-butyl éster (10) que pasan a disolución, y luego se añaden por fracciones entre 5 y 10°C, 48g de 1-etil 3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, hidrocloruro (EDCI).

Se deja lentamente que el medio vuelva a la temperatura ambiente dejando fundirse el hielo del baño en el transcurso de la noche.

Al día siguiente, se añaden 330 ml de agua destilada y se agita vigorosamente. En 30 minutos el medio se enturbia (hidrólisis del EDCI), se mantiene la agitación durante 30 minutos.

El medio se decanta en embudo y la fase orgánica se lava sucesivamente con 2 fracciones de 280 ml de sosa 0,55N y luego con 300 ml de agua destilada.

La fase orgánica se concentra en seco en el evaporador rotativo (50°C/50 mmHg).

Se obtienen 79,4 g de un aceite pegajoso (11) que se endurece a 20°C con un rendimiento ponderal sobre el (8) empleado de 117%.

Espectro $n^{\circ}=5.578-V$

Espectro de R.M.N ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d8) a una temperatura de 373K, δ en ppm): 1,41 (s: 9H); 1,53 (s: 3H); 1,64 (s: 3H); 3,64 (s: 6H); 3,71 (s: 3H); 3,86 (s: 3H); 3,99 (dd, J = 7 y 3 Hz:1H); 6,48 (d, J = 12,5 Hz:1H); 6,55 (d, J = 12,5 Hz:1H); 6,58 (s: 2H); 7,02 (mt: 2H); 8,13 (s ancho:1H); 8,82 (s ancho:1H).

Espectro de masa $n^{\circ} 213.565$, $m=542$

DCI	$m/z=560$	MNH_4^+	pico de base
	$m/z=543$	MH^+	
	$m/z=504$	$[MNH_4-tBu]^+$	
	$m/z=443$	$[MH-BOC]^+$	

Espectro IR 425.857 CCl_4

3.409; 2.982; 2.938; 2.837; 1.712; 1.698; 1.534; 1.363; 1.249; 1.133; 1.092 y 851 cm^{-1}

Otras condiciones de acoplamiento se han empleado tales como:

-Anhídrido mixto (cloruro de pivaloilo/(10)

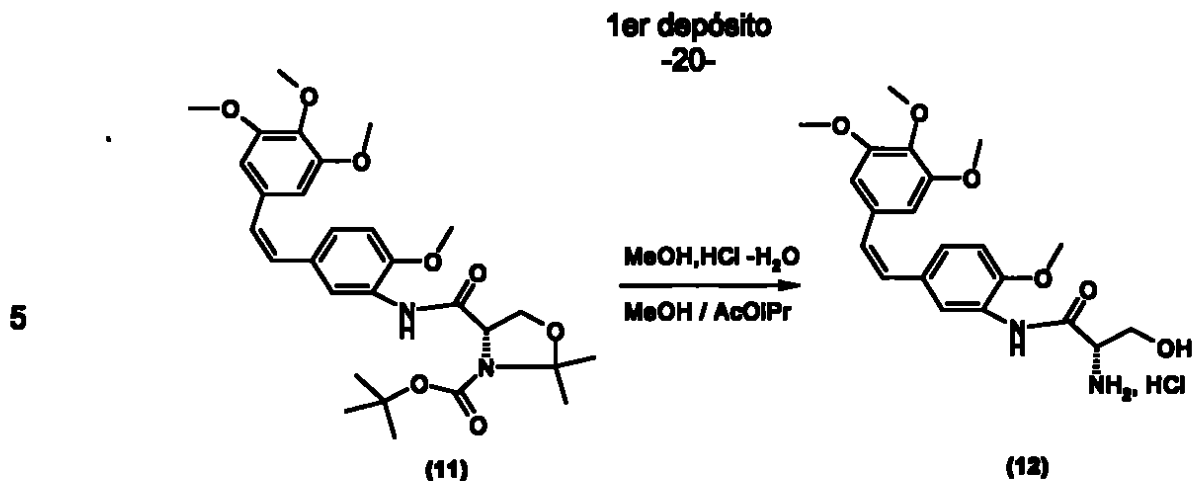
-DCC/HOBT -DCC/ HOSU-TOTU-N-N carbonildiimidazol-etc...

-En acetonitrilo, DMF, THF, Diclormetano, éster, etc...

El EDCI, HCl en diclorometano ha dado el mejor resultado.

Clorhidrato del (Z)-N-[2-metoxi-5-[2-(3,4,5-(trimetoxi-fenil)-vinil]-fenil]-L-serinamida

35



10 En un matraz de tres bocas de 1 litro provisto de agitación mecánica, de un
termómetro, un tubo en Y, de un refrigerante sobre el que se monta un indicador de
fugas por burbujeo y de un baño de calefacción, se echan a 20°C 61,8 g de (11) en
disolución en 54 ml de metanol, se añaden 150 ml de acetato de isopropilo, 99 ml de
metanol clorhídrico 2,3N y 8,2 ml de agua destilada. Se agita y se calienta a 60°C
durante 3 horas. La disolución enfriada a 40°C se clarifica por filtración en vidrio
15 sinterizado n°4 enjuagado con 40 ml de metanol. Se recarga el filtrado en el matraz de
3 bocas agitado y se añaden, 194 ml de acetato de isopropilo, se vuelve a calentar a
40°C, la disolución se inicia con 0,2 g de (12) y luego se vierte gota a gota en 1 hora
194 ml de acetato de isopropilo, el medio cristaliza lentamente durante la adición.

20 Se deja que vuelva el medio a la temperatura ambiente y luego se enfría y se
mantiene por la noche a 5°C.

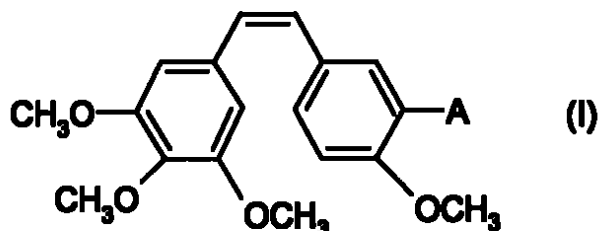
Al día siguiente la papilla se filtra sobre vidrio sinterizado, la torta se filtra por
succión se lava con 4 fracciones de 50 ml de acetato de isopropilo, escurrido a fondo y
luego se seca en la estufa hasta peso constante (35°C/10 mmHg).

25 Se obtienen 28 g de (12) con un rendimiento en 2 etapas (acoplamiento y luego
desprotección) de: 56%, y una titulación en HPLC NI > 98%.

Es decir un rendimiento global tal que, para la síntesis realizada según el
primer procedimiento vía V0 2 de: 30%. [(12) obtenido sobre (5) Introducido].

REIVINDICACIONES

1- Procedimiento de preparación de combretastatinas de la fórmula general (I) siguiente :

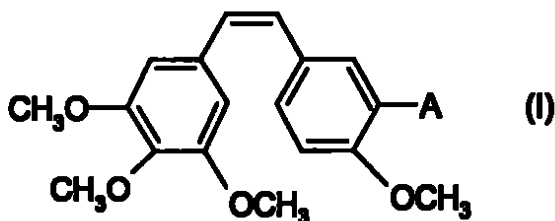


en la que A representa un grupo amino, caracterizado porque después de la condensación de Wittig en presencia de bromuro o cloruro de (3,4,5-trimetoxi-bencil)-trifenilfosfonio y del 3-nitro-4-metoxi-benzaldehído o del 3,4,5-trimetoxi-benzaldehído con una sal de (4-metoxi-3-nitro-bencil)-trifenilfosfonio se realiza la reducción del grupo nitro en presencia de hierro.

2- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad de hierro utilizada está en exceso.

3- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque este exceso es superior a 2 equivalentes por mol del derivado nitrado de partida.

4- Procedimiento de preparación de combretastatinas de la fórmula general (I) siguiente:



en el que A representa un grupo amino, caracterizado porque se condensa, según el segundo procedimiento de realización, una sal de (3,4,5-trimetoxi-bencil)-trifenilfosfonio con el 3-amino-4-metoxi-benzaldehído, o también una sal de (3-amino-4-metoxi-bencil)-trifenilfosfonio con el 3,4,5-trimetoxi-benzaldehído.

5- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque se condensa una sal de (3,4,5-trimetoxi-bencil)-trifenilfosfonio con el 3-amino-4-metoxi-benzaldehído.

6- Procedimiento según las reivindicaciones 4 ó 5, caracterizado porque la reacción se realiza preferentemente en presencia de una base elegida entre el terc-butilato de potasio, terc-amilato de sodio, hidruro de sodio, butil-litio, LDA (Di-

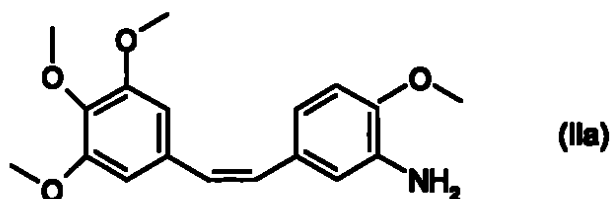
isopropilamina de litio), metilato de sodio, carbonato de potasio o derivados alcalinos de los hexametildisilanos.

7- Procedimiento según las reivindicaciones 4 ó 5, caracterizado porque se utiliza el metilato de sodio.

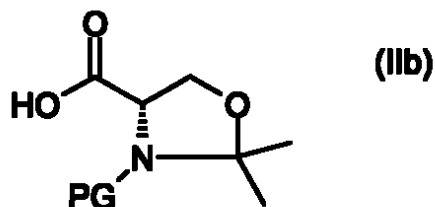
8- Procedimiento según las reivindicaciones 4 ó 5, caracterizado porque el disolvente de reacción, inerte frente a la reacción, se elige entre éteres (THF), disolventes apróticos polares (acetonitrilo, NMP, DMF, DMSO,...), alcoholes, disolventes aromáticos o agua.

9- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque la temperatura de reacción está comprendida preferentemente entre 0 y 10°C.

10. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I) en forma de sal de serina por acoplamiento de los derivados de fórmula (IIa):



con el derivado cíclico de la serina protegida de fórmula (IIb):



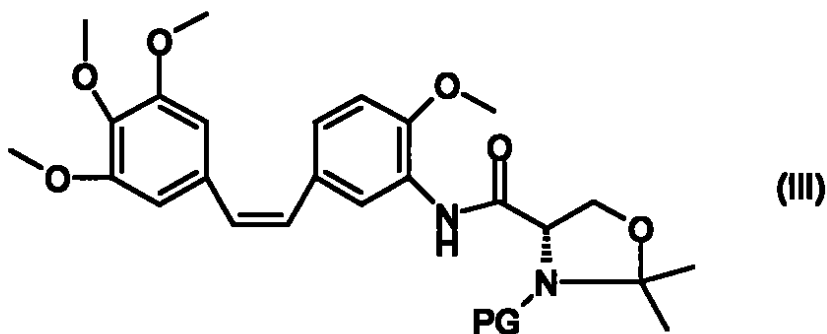
en la que PG representa un grupo protector de la función amina para dar un nuevo compuesto intermedio de fórmula general siguiente:

186
107

Recibida el 08/07/02

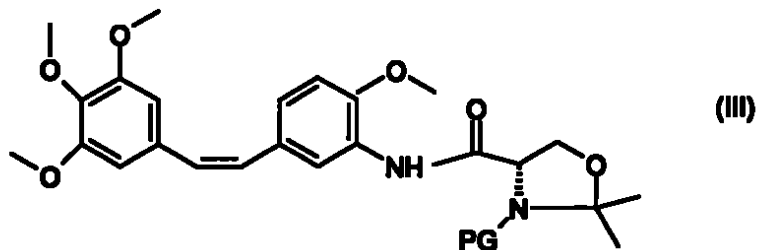
-23-

en la que PG representa un grupo protector de la función amina para dar un nuevo compuesto intermedio de fórmula general siguiente:



que a continuación se desprotege.

11- Compuesto Intermedio de acoplamiento entre la aminocombretastatina y el derivado cíclico de la serina protegida, caracterizado porque responde a la fórmula siguiente:



en la que PG es un grupo protector.

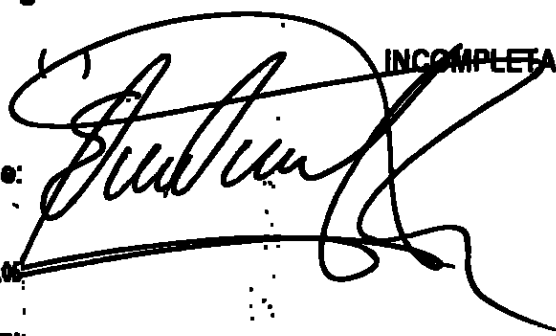
12- Compuesto Intermedio según la reivindicación 11, caracterizado porque PG representa un grupo protector elegido entre los siguientes grupos: terc-butoxicarbonilo, benclloxycarbonilo (CBZ) o 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc).

107
108

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04100295 00000000

Folios: 106

Fecha (MM): 2004-10-07 15:24:30

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NDCI 411 PRESENTA

Remanencia: PARA NOTIFICACION DE MENOS RECURSOS

2020

Bogotá D C

Doctor(a)
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
Apoderado
AVENTIS PHARMA S.A.

Oficio N° **10061**

ASUNTO:

Radicación N°	04-100295
Solicitud internacional	PCT/FR2003/001117
Fecha inicio fase nacional	2004-11-11
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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

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

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

29 OCT. 2004
202063