

CASTELLANOS & Co.

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-100295-00007-0000

Fecha: 2008-06-16 15:27:27 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11. PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 6

Señora

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo Industria y Turismo

E.

S.

D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-100295-00007-0000

Fecha: 2008-06-16 15:27:27 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11. PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 1

Ref.: Expediente No. **04.100.295**

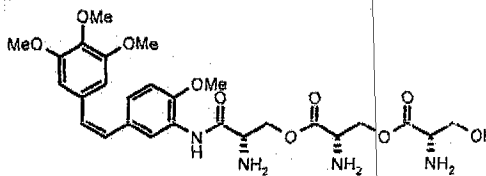
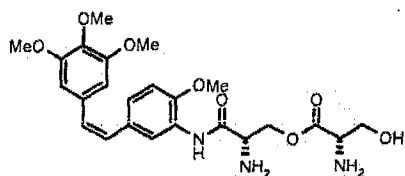
Solicitud de Patente PCT entrada fase nacional para: **PROCEDIMIENTOS DE PREPARACION DE COMBRESTATINAS**

Solicitante: **AVENTIS PHARMA S.A.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

LUIS PATIÑO LEIVA, mayor de edad, identificado y domiciliado como aparece al pié de mi firma, en atención a su oficio No. 3987 Notificado el 14 de marzo de 2008, atentamente me permito dar repuesta al mismo de la siguiente manera:

Presento un nuevo capítulo reivindicatorio dirigido al intermediario y al proceso de obtención del intermediario. Pongo de presente a su Despacho que la serina doblemente protegida por el N-Boc y la acetonita (protección cíclica) en lugar de una serina monoprottegida como se conoce en el estado de la técnica (D2) evita la formación de las impurezas 1 y 6 al final del proceso. Dichas impurezas no se pueden eliminar fácilmente al final del mismo.



En conclusión, al utilizar dicho intermediario, se obtiene un producto con elevada pureza.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-100295- -00007-0000

Fecha: 2008-06-16 15:27:27 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 37,209
FECHA : MAYO 12 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	106617	12/05/2008	103,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SDN: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

133
134



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

①

SOLICITUD DE:

☐

Corrección de Error Material

☒

Modificación a una solicitud

②

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

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

Domicilio: **Antony, Francia**

Lugar de Constitución: **Francia**

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **LUIS PATIÑO LEYVA**

Dirección: **Calle 94A # 7A-09**

Teléfono: **610 74 20** Fax: **610 74 80**

E-mail: **info@castellanosyco.com**

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

2.930.616

TPA

2698

④

Número de Expediente:

04.100.295

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo capítulo reivindicatorio sobre el cual solicito se realice el examen de patentabilidad

⑥

Comprobante de pago No.

08-37,209

Fecha

12 de mayo de 2008

⑦

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☐

Poderes si fuere el caso, junto con la sustitución de los mismos a mi favor.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas

☒

Nuevo capítulo reivindicatorio

⑧

NOMBRE

LUIS PATIÑO LEIVA

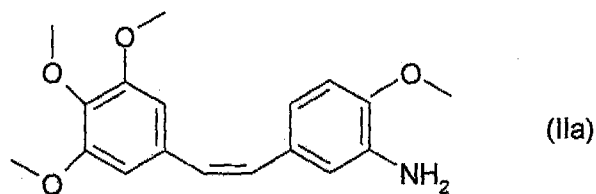
FIRMA

CC 2.930.616 de Bogotá - TPA 2698 CSJ

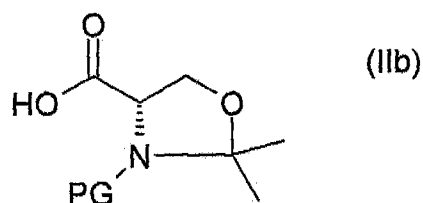
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página - LPL/P20167

REIVINDICACIONES

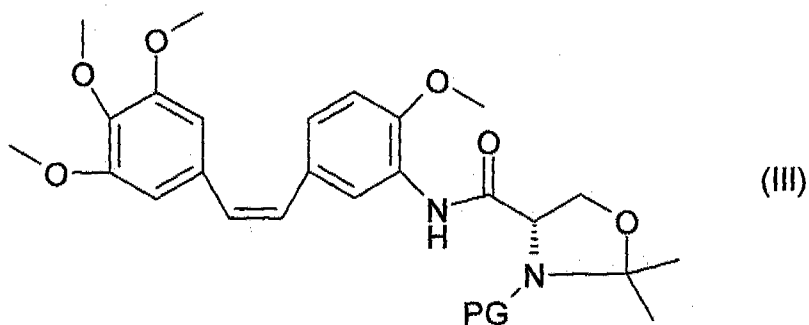
1. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I) en forma de sal de serina por acoplamiento de los derivados de fórmula (IIa):



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

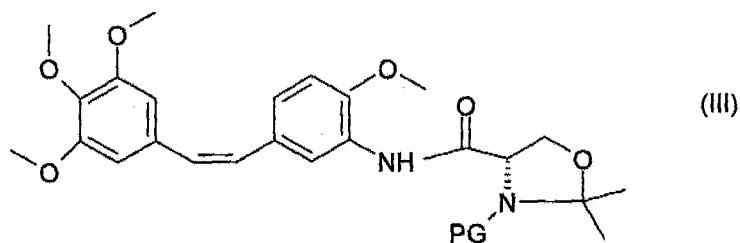


en la que PG representa un grupo protector de la función amina para dar un nuevo compuesto intermedio de fórmula general siguiente:



que a continuación se desprotege.

2- 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.



US005674906A

United States Patent [19]

Hatanaka et al.

[11] Patent Number: 5,674,906

[45] Date of Patent: Oct. 7, 1997

[54] STILBENE COMPOUNDS AND
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS
CONTAINING THEM

[75] Inventors: Toshihiro Hatanaka; Koji Ohsumi;
Takashi Tsuji; Yukio Nihei; Ryusuke
Nakagawa; Kazuo Ohishi, all of
Kawasaki, Japan

[73] Assignee: Ajinomoto Co., Inc., Tokyo, Japan

[21] Appl. No.: 612,416

[22] Filed: Mar. 7, 1996

[30] Foreign Application Priority Data

Mar. 7, 1995 [JP] Japan 7-047581

[51] Int. Cl.⁶ A61K 31/16; A61K 31/195;
A61K 31/275; A61K 31/40

[52] U.S. Cl. 514/626; 514/419; 514/423;
514/521; 514/563; 514/620; 548/491; 548/537;
558/402; 562/450; 564/194

[58] Field of Search 514/419, 423,
514/521, 563, 620, 626; 548/491, 537;
558/402; 562/450; 564/194

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,246,983 4/1966 Sus et al. 96/1

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

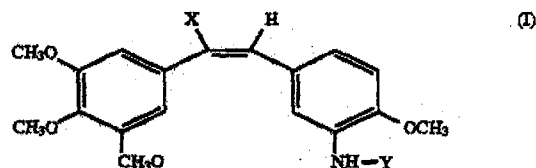
0 641 767 3/1995 European Pat. Off. .
06316543 11/1994 Japan 558/402
WO-A-93
23357 11/1993 WIPO .

Primary Examiner—Peter O'Sullivan

Attorney, Agent, or Firm—Sughrue, Mion, Zinn, Macpeak
& Seas, PLLC

[57] ABSTRACT

Stilbene compounds of the following formula (I) or their
pharmaceutically acceptable salts are effective as carcino-
statics and of low toxicity:



wherein X represents a hydrogen atom or a nitrile group, and
Y represents an amino acid acyl group.

7 Claims, No Drawings

3

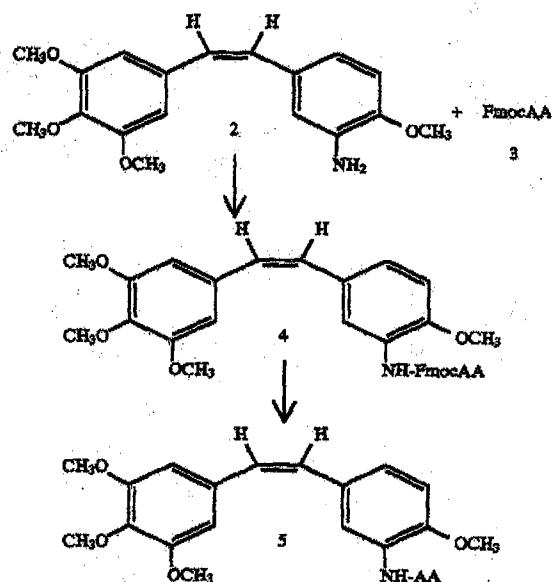
(Z)-1-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-ethene-D-tryptophanamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-glycineamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-L-alanineamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-β-alanineamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-L-leucineamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-L-isoleucineamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-L-serineamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-L-threonineamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-L-phenylalanineamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-L-tyrosineamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-L-prolineamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-L-lysineamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-L-histidineamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-L-arginineamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-L-cysteineamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-L-methionineamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-L-tryptophanamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-L-α-aspartylamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-L-β-aspartylamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-L-asparagineamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-L-α-glutamylamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-L-γ-glutamylamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-L-glutamineamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-D-alanineamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-D-leucineamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-D-isoleucineamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-D-serineamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-D-threonineamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-D-phenylalanineamide

4

(E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-D-tyrosineamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-D-prolineamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-D-lysineamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-D-histidineamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-D-arginineamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-D-cysteineamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-D-methionineamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-D-tryptophanamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-D-α-aspartylamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-D-β-aspartylamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-D-asparagineamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-D-α-glutamylamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-D-γ-glutamylamide
 (E)-3-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enenitrile-D-glutamineamide

The compound of formula (1) in the present invention can be synthesized by one skilled in the art, for example, according to the reaction schemes shown below.

(A) Where X represents a hydrogen atom



wherein Fmoc represents an N-α-9-fluorenylmethoxycarbonyl group, and AA represents an amino acid acyl group.

N,N-dimethylformamide, and the mixture was reacted at room temperature for 12 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, then filtered and concentrated. The product was purified through silica-gel column chromatography (mixture of ethyl acetate and hexane at a ratio by volume of 1:2) to produce 3.05 g of the final product in a yield of 76.9%.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.32(1H, d, J=2.1), 8.19(1H, s), 7.75(2H, d, J=7.5), 7.58(2H, d, J=7.5), 7.39(2H, t, J=6.9), 7.29(2H, m), 7.00(1H, dd, J=2.1, 8.4), 6.69(1H, d, J=8.4), 6.51(2H, s), 6.50(1H, d, J=12.3), 6.43(1H, d, J=12.3), 5.29(1H, brs), 4.43(2H, d, J=6.9), 4.23(1H, t, J=6.9), 3.83(3H, s), 3.79(3H, s), 3.68(6H, s), 1.75(2H, br), 1.55(1H, br), 0.95(6H, br)

mass spectrum m/z: 650(M⁺)

Step 2

Synthesis of (Z)-1-(3-Amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-ethene-L-leucineamide

One gram (1.54 mmols) of (Z)-1-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl) ethene-Fmoc-L-leucine was dissolved in 10 ml of methanol and 10 ml of dichloromethane, and 0.9 ml (1.7 mmols) of an aqueous solution of 2-N sodium hydroxide were added thereto. The mixture was stirred for 3 hours. A saturated aqueous solution of sodium chloride was added thereto, and the resulting mixture was extracted three times with dichloromethane. The extract was dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated to dryness under reduced pressure. The product was purified using a silica-gel column (mixture of 10-% by volume methanol and dichloromethane) to produce 560 mg of the final compound in a yield of 84.9%.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 9.78(1H, brs), 8.41(1H, d, J=1.8), 6.99(1H, dd, J=1.81, 8.4), 6.70(1H, d, J=8.4), 6.52(1H, d, J=12.3), 6.52(2H, s), 6.42(1H, d, J=8.4), 3.87(3H, s), 3.83(3H, s), 3.68(6H, s), 3.51(1H, m), 1.80(2H, m), 1.42(1H, m), 0.98(6H, t, J=6.6)

mass spectrum m/z: 429 (M⁺); high-resolution mass spectrum, calculated—429.2389, found—429.2391

Example 4

Synthesis of (Z)-1-(3-Amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-ethene-L-serineamide

Step 1

Synthesis of (Z)-1-(3-Amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-ethene-Fmoc-L-serineamide

(Z)-1-(3-Amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-ethene (1.5 g, 4.76 mmols), 2.1 g (5.7 mmols) of Fmoc-L-Ser(Ac), 1.2 g (5.7 mmols) of DCC and 0.87 g (5.7 mmols) of HOBT·H₂O were dissolved in 30 ml of N,N-dimethylformamide, and the mixture was reacted at room temperature for 5 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, then filtered and concentrated. The product was purified through silica-gel column chromatography (mixture of ethyl acetate and hexane at a ratio by volume of 1:2) to produce 1.96 g of the final product in a yield of 61.8%.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.38(1H, br), 8.30(1H, d, J=1.8), 7.76(2H, d, J=7.8), 7.59(2H, d, J=7.8), 7.40(2H, t, J=7.2), 7.32(2H, m), 7.03(1H, dd, J=1.8, 8.7), 6.71(1H, d, J=8.7), 6.51(2H, s), 6.51(1H, d, J=12.3), 6.45(1H, d, J=12.3), 5.53(1H, brs), 4.62(1H, br), 4.45(2H, d, J=6.9), 4.25(1H, m), 3.83(3H, s), 3.80(3H, s), 3.69(6H, s), 2.65(2H, d, J=9.3), 2.1(3H, s)

mass spectrum m/z: 666(M⁺)

Step 2

Synthesis of (Z)-1-(3-Amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-ethene-L-serineamide

(Z)-1-(3-Amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-ethene-Fmoc-L-serineamide (1.04 g, 1.56 mmols) was dissolved in 10 ml of methanol and 10 ml of dichloromethane, and 1.7 ml (3.4 mmols) of an aqueous solution of 2-N sodium hydroxide were added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 24 hours. A saturated aqueous solution of sodium chloride was added thereto, and the resulting mixture was extracted three times with dichloromethane. The extract was dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated to dryness under reduced pressure. The product was purified using a silica-gel plate (mixture of 5-% by volume methanol and dichloromethane) to produce 315 mg of the final compound in a yield of 50.2%.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 9.77(1H, brs), 8.34(1H, d, J=2.1), 7.01(1H, dd, J=2.1, 8.7), 6.73(1H, d, J=8.7), 6.52(2H, s), 6.51(1H, d, J=12.3), 6.43(1H, d, J=12.3), 3.98(1H, dd, J=4.8, 11.1), 3.87(3H, s), 3.84(3H, s), 3.79(1H, dd, J=5.4, 11.1), 3.69(6H, s), 3.59(1H, dd, J=5.1, 5.4)

mass spectrum m/z: 403 (M⁺); high-resolution mass spectrum, calculated—403.1896, found—403.1862

Example 5

Synthesis of (Z)-1-(3-Amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-ethene-L-threonineamide

Step 1

Synthesis of (Z)-1-(3-Amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-ethene-Fmoc-L-threonine(Ac)amide

(Z)-1-(3-Amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-ethene (1.5 g, 4.76 mmols), 2.2 g (5.7 mmols) of Fmoc-L-Ser(Ac), 1.2 g (5.7 mmols) of DCC and 0.87 g (5.7 mmols) of HOBT·H₂O were dissolved in 30 ml of N,N-dimethylformamide, and the mixture was reacted at room temperature for 6 hours. The reaction mixture was diluted with 50 ml of ethyl acetate, then filtered and concentrated. The product was purified through silica-gel column chromatography (mixture of ethyl acetate and hexane at a ratio by volume of 1:2) to give 2.97 g of the final product in a yield of 91%.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.36(1H, brs), 8.29(1H, d, J=2.4), 7.77(2H, m), 7.61(2H, m), 7.28–7.44(4H, m), 7.02(1H, dd, J=2.1, 8.7), 6.72(1H, d, J=8.7), 6.51(2H, s), 6.51(1H, d, J=12.0), 6.45(1H, d, J=12.0), 5.72(1H, m), 5.40(1H, m), 4.48(2H, m), 4.25(1H, m), 3.83(3H, s), 3.82(3H, s), 3.69(6H, s), 2.08(3H, s), 1.24(3H, m)

mass spectrum m/z: 680(M⁺)

Step 2

Synthesis of (Z)-1-(3-Amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-ethene-L-threonineamide

One gram (1.47 mmols) of (Z)-1-(3-amino-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-ethene-Fmoc-L-threonineamide(Ac)amide was dissolved in 20 ml of dioxane, and 1.76 ml (3.5 mmols) of an aqueous solution of 2-N sodium hydroxide were added thereto. The mixture was stirred for 24 hours. A saturated aqueous solution of sodium chloride was added thereto, and the resulting mixture was extracted three times with dichloromethane. The extract was dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated to dryness under reduced pressure. The product was purified using a silica-gel plate (mixture of 7.5-% methanol and dichloromethane) to produce 448 mg of the final compound in a yield of 73.4%.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 9.86(1H, brs), 8.37(1H, d, J=2.1), 7.01(1H, dd, J=2.1, 8.7), 6.72(1H, d, J=8.7), 6.52(2H, s),

78
139

139 / 140

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
Luis Patiño Leyva

ASUNTO

Radicación 04-100295
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio
Folios 007 ⁹⁸⁹⁵

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional PCT/FR2003/001117
Fecha de Presentación Interna. 9 de Abril de 2003

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 85 a 104 (como se radicó inicialmente)
1.2. Reivindicaciones: Folios: 134 y 135 (como se radicó en 16.06.2008)
1.3. Prioridad: FR 02/04499 de Abril 11 de 2002.

2. Objeto de la invención

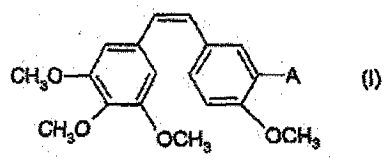
- Título de la solicitud: PROCEDIMIENTOS DE PREPARACIÓN DE COMBRETASTATINAS, folio 1, campo 54.
- El objeto de la presente solicitud de patente de invención presentado en el nuevo capítulo reivindicatorio consiste en:

Reivindicación 1: Procedimientos de preparación de combretastatinas de formula general (I).

Reivindicaciones 2 y 3: Compuestos intermediarios de acoplamiento

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de nuevo métodos de preparación de combretastatinas e intermediarios, evitando formación de impurezas (folio 131).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona procedimientos de preparación de combretastatinas de fórmula general (I) y compuestos intermediarios de acoplamiento.



- La invención se catalogó en la categoría C07C213/02, según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC).

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es la fecha de presentación de la solicitud prioritaria Abril 11 de 2002.

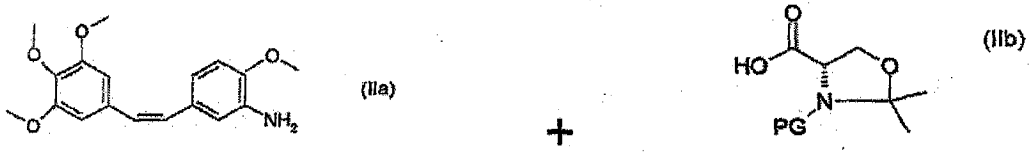
Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D3	US5674906	Stilbene compounds and pharmaceutical compositions containing them	1997-10-07

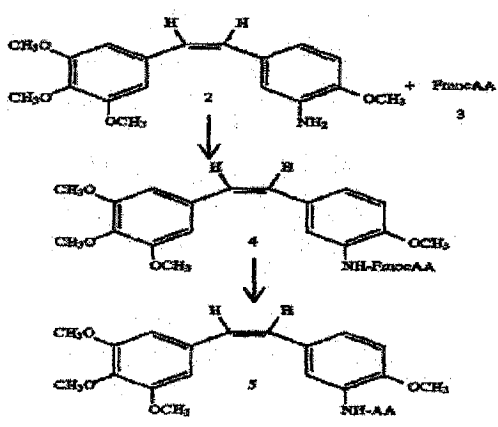
4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

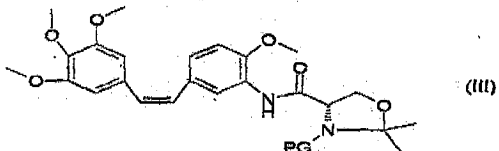
- En la primera reivindicación se presenta un procedimiento para preparación de combretastatinas de fórmula general (I). Dicho procedimiento esta caracterizado únicamente por el acoplamiento del grupo amino de IIa (combretastatina) con el grupo acilo de IIb (derivado cíclico de serina protegida - grupo amino e hidroxilo protegidos).



- Considerando el nuevo capítulo reivindicatorio, el documento más próximo del estado de la técnica es D3, el cual presenta reacciones de acoplamiento de combretastatina con aminoácidos protegidos. Los ejemplos preferidos de aminoácidos son glicina, alanina, leucina, serina, lisina y otros.



- Las únicas diferencias con D3 son:
 - D3 No presenta exclusivamente el amino-ácido serina, para acoplarse al grupo amino de la combretastatina, sino que enseña el acoplamiento de amino-ácidos de forma genérica.
 - D3 utiliza como grupo protector el Fmoc (fluorenilmetoxycarbonilo), mientras la solicitud utiliza un grupo PG que puede ser terbutoxicarbonilo, benciloxycarbonilo o Fmoc (como se define en la tercera reivindicación). Sin embargo D3 presenta en el ejemplo 4 (folio 138) la síntesis de 1-(3-amino-4-metoxifenil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-eteno-Fmoc-L-serinamida y su desprotección.
- No se evidencia ninguna ventaja técnica de la solicitud sobre el estado de la técnica representado por D3; no se presentan porcentaje de formación de las impurezas citadas en la respuesta (folio 131) con respecto al estado del arte. La fase de acoplamiento del Ejemplo 3 de la solicitud (folios 53-54) no hace explícito el efecto inesperado de la diferencia entre la solicitud y el estado de la técnica.
- Por esta razón se considera que el procedimiento reivindicado es evidente para una persona medianamente versada en la materia en conocimiento de D3, por lo que no puede reconocerse Nivel Inventivo.
- La segunda reivindicación presenta el compuesto intermedio de acoplamiento de fórmula (III) protegido por GP,



el cual es también el producto obvio de la síntesis descrita en D3, ejemplo 4 (folio 138), por lo que tampoco puede reconocerse Nivel Inventivo a la segunda y tercera reivindicación en su forma actual.

5. Conclusión:

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D3	US5674906	1 a 3	Nivel inventivo

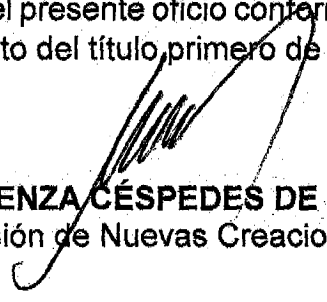
142
143

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- El solicitante presentó nuevo capítulo reivindicatorio el cual fue analizado en cuanto a patentabilidad en 4.1

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

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


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
25 AGO. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 1183	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202074
-------------------------------------	---