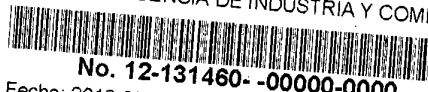




SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



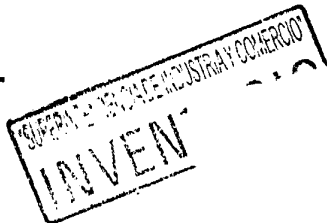
No. 12-131460-00000-0000

Fecha: 2012-08-03 16:59:06
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 54

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO SÍNTESIS DE MAGNOLOL Y SUS COMPUESTOS ANÁLOGOS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

DOMICILIO NEW YORK, NY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTÀ, D.C. _____

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-131460- -00000-0000

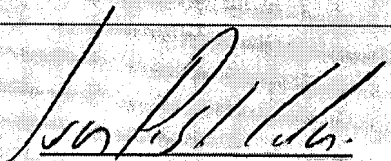
Fecha: 2012-08-03 16:59:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54

de radicación

AS. 121.655

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☐ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capítulo II	
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)			
Solicitud Internacional No.		PCT/US2010/025378	Fecha 25.02.2010	
Publicación Internacional No.		WO 2011/106003	Fecha 01.09.2011	
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)			
SÍNTESIS DE MAGNOLOL Y SUS COMPUESTOS ANÁLOGOS				
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO	
1. COLGATE-PALMOLIVE COMPANY				
6	DATOS DEL SOLICITANTE			
DIRECCIÓN 300 Park Avenue, 10022		No. TELÉFONO		
CIUDAD New York		CORREO ELECTRÓNICO		
DEPARTAMENTO/ESTADO NY		NACIONALIDAD O US		
PAÍS DE RESIDENCIA US		LUGAR DE CONSTITUCIÓN		
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria			
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD	
1. REDDY		Basi, V., Subba	IN	
2. YADAV		Jhillu, S.	IN	
3. SUBRAMANYAM		Ravi	US	
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:				
8	DATOS INVENTOR (ES)			
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN	
1. IN			Nacharam	301, Varsha Apartments, Bapujinagar
2. IN			Hyderabad	Directors Quarter, IICT Campus
3. US		NJ	Belle Mead	18 Doyle Lane, 08502
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)				
☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de información complementaria.				
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO			
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN	
CADENA SARMIENTO		JUAN PABLO	C.C . 80.410.337 T.P . 57492	
DIRECCIÓN Calle 70A 4 41		No. TELÉFONO 7442200		
CIUDAD Bogotá, D.C.		CORREO ELECTRÓNICO		
PAÍS CO		No. RADICACIÓN O PROTOCOLO DE PODER GENERAL		
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☐ SI ☒ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO (32) FECHA (AAAA/MM/DD)	
1.				
2.				
3.				

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado o número de registro.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 12-68192, 12-40298	Fecha: 01.08.2012
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>		
			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 5-19		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 10		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☒ Hoja de información complementaria.	
		☒ Otros, especificar: IPRP	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

1	(12) TIPO DE SOLICITUD		NUMERO DE RADICACIÓN	
☒ Patente de invención			FECHA DE PRESENTACIÓN	
☐ Patente de Modelo de Utilidad				
4	(71) SOLICITANTE (S)			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
2. INDIAN INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY				
3.				
4.				
5	DATOS DEL SOLICITANTE			
PAÍS DE RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
2. IN			Hyderabad	Uppal Road, 500 607, AP
3.				
4.				
TELÉFONO		FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
2.				IN
3.				
4.				
6	(72) INVENTOR (ES)			
APELLIDOS		NOMBRE	NACIONALIDAD	
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				
7	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN		CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				
9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			
PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 September 2011 (01.09.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/106003 A1

(51) International Patent Classification:
C07C 37/055 (2006.01) C07C 43/313 (2006.01)
C07C 37/62 (2006.01) C07C 43/30 (2006.01)
C07C 39/21 (2006.01) A61K 31/05 (2006.01)
C07C 41/48 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
C07C 41/52 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/025378

(22) International Filing Date:
25 February 2010 (25.02.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(71) Applicants (for all designated States except US): COLGATE-PALMOLIVE COMPANY [US/US]; 300 Park Avenue, New York, NY 10022 (US). INDIAN INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY [IN/IN]; Uppal Road, Hyderabad 500 607, AP (IN).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): REDDY, Basi, V., Subba [IN/IN]; 301, Varsha Apartments, Bapujinagar, Nacharam (IN). YADAV, Jhillu, S. [IN/IN]; Directors Quarters, IICT Campus, Hyderabad (IN). SUBRAMANYAM, Ravi [US/US]; 18 Doyle Lane, Belle Mead, NJ 08502 (US).

(74) Agent: TRAUT, Donald, L.; COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, Patent Department, 909 River Road, Piscataway, NJ 08855 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))



WO 2011/106003 A1

(54) Title: SYNTHESIS OF MAGNOLOL AND ITS ANALOGUE COMPOUNDS

(57) Abstract: A method is described for producing magnolol, or a derivative or analogue thereof. The method includes obtaining MOM ether of 5,5'-diallylbiphenyl-2,2'-diol or a derivative or analogue thereof and subsequently converting the MOM ether of 5,5'-diallylbiphenyl-2,2'-diol into magnolol or a derivative or analogue thereof.

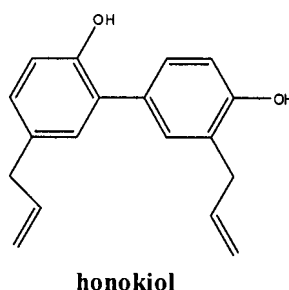
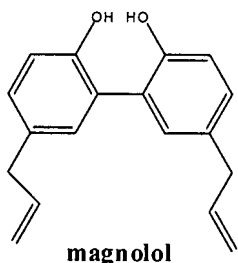
SÍNTESIS DE MAGNOLOL Y SUS COMPUESTOS ANÁLOGOS

CAMPO DE LA INVENCION

[0001] Las realizaciones de la invención se refieren a un método para la producción de magnolol o sus compuestos análogos. Las realizaciones también se refieren a composiciones farmacéutica u oralmente aceptables que comprendan magnolol o sus compuestos análogos preparados de acuerdo a los métodos descritos en este documento.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

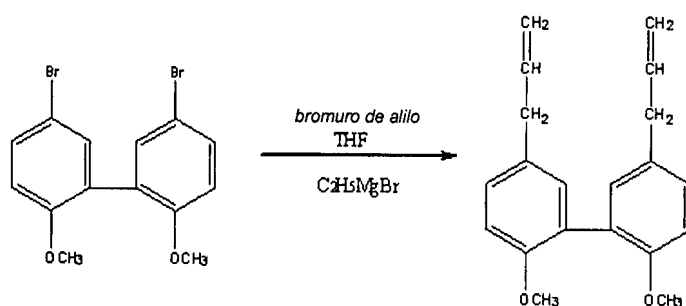
[0002] Magnolol (5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol o 5,5'-diali-2,2'-bisfenol), junto con Honokiol, son los ingredientes principales encontrados en los extractos de magnolia. Es muy reconocido en la materia que los extractos de magnolia han encontrado, entre otras cosas, aplicaciones en composiciones para tratar bacterias y/o inflamaciones relacionadas con enfermedades orales. Ver, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos No. 6.544.409, y la solicitud de publicación de la patente de los Estados Unidos No. U.S. 2006/0.140.885, cuyas revelaciones están incorporadas en su totalidad como referencia en este documento.



[0003]

[0004] Los estudios han revelado además que el magnolol, como una sustancia activa independiente, también juega un rol importante en otros procesos farmacológicos además de sus actividades anti-bacterianas y anti-inflamatorias. Por ejemplo, se ha demostrado que el magnolol exhibe una capacidad beneficiosa de protección del miocardio contra infartos y lesiones de reperfusión. También se ha demostrado que el magnolol protege las neuronas contra hipoxia química por KCN en cultivos mixtos de neuronas-astrocitos corticales. Más recientemente, se ha reportado que el magnolol posee actividad antioxidante 1000 veces mayor que α -tocoferol, implicando el gran potencial del magnolol en aplicaciones de alimentos y farmacéuticas. Todos estos usos divergentes revelan que existe una gran necesidad para magnolol de alta calidad y asequible. Ver Wen-Hsin Huang *et al.*, *The Chinese Pharmaceutical Journal*, 2006, 58, 115-122; Min-Min Lee *et al.*, *Chinese Journal of Physiology*, 2000, 43, 61-67.

[0005] Actualmente, existen varios métodos de síntesis reportados en el campo para producir magnolol, uno de los cuales es descrito en una publicación por J. Runeberg, *Acta Chem Scand*, 1958, 12, 188-192, donde el reactivo clave, éter metílico de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol reacciona con bromuro de alilo en tetrahidrofurano (THF) en la presencia de bromuro de etil-magnesio para obtener éter metílico de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol como se muestra abajo:



Esta reacción requiere condiciones de reflujo, y proporciona un bajo rendimiento del producto deseado. Mas aún, el paso subsecuente de remover el grupo metilo del éter metílico de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol para obtener magnolol requiere aún mayor temperatura, y es difícil separar y purificar la mezcla de reacción, resultando por lo tanto en un bajo rendimiento de magnolol.

[0006] Otros métodos de síntesis reportados para la producción de magnolol en el campo también sufren de problemas similares, tales como bajos rendimientos, dificultades en la purificación, altos costos de síntesis, y/o son imprácticos o incompatibles para escala industrial. Ver, por ejemplo., Wen-Hsin Huang *et al.*, *The Chinese Pharmaceutical Journal*, 2006, 58, 115-122; y Wenxin Gu *et al.*, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, 9, 1377-1380. Por lo tanto, existe una necesidad práctica en el campo para desarrollar un método de síntesis para producir magnolol de alta calidad y asequible, así como sus derivados y análogos.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0007] En una realización, la invención abarca un método para producir magnolol (5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol) o sus compuestos análogos que comprende la reacción de 2,2'-bisfenol con bromuro a temperatura ambiente en un solvente orgánico para obtener 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol, subsecuentemente protegiendo los dos grupos hidroxilo del 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con metoximetilcloruro (MOM-Cl) en un solvente orgánico en la presencia de una base orgánica para obtener éter MOM de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol, y reaccionando además el éter MOM de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con un bromuro de alilo sustituido o no sustituido en un solvente orgánico con magnesio y bromuro de etilo a efecto de

acoplar y así obtener éter MOM de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol o un derivado o análogo del mismo, y convertir el éter MOM de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol o un derivado o análogo del mismo con un agente adecuado para obtener magnolol o un derivado o análogo del mismo.

[0008] En otra realización, la invención abarca un método para producir éter MOM de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol que comprende la reacción de 2,2'-bisfenol con bromuro a temperatura ambiente en un solvente orgánico para obtener 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol, subsecuentemente protegiendo los dos grupos hidroxilos de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con metoximetilcloruro (MOM-Cl) en un solvente orgánico en la presencia de una base orgánica para obtener éter MOM de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol, y además reaccionando el éter MOM de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con un bromuro de alilo sustituido o no sustituido en un solvente orgánico con magnesio y bromuro de etilo a efecto de acoplar y así obtener el éter MOM de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol o sus compuestos análogos.

[0009] En aún otra realización, la invención abarca un compuesto intermedio de éter MOM de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol, o un derivado o análogo del mismo.

[00010] En aún otra realización, la invención abarca un método para producir magnolol (5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol) o un derivado a sus análogos que comprende la obtención de un compuesto intermedio de éter MOM de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol o un derivado o sus análogos, y convirtiendo el éter MOM de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol o un derivado o análogo del mismo con un agente adecuado para obtener magnolol o un derivado o análogo del mismo.

[00011] En aún otra realización, la invención abarca un método para producir magnolol (5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol) o un derivado o análogo del mismo que comprende la conversión de éter MOM de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol o un derivado a su análogo con un agente adecuado para obtener magnolol o un derivado o análogo del mismo.

[00012] En otra realización, la invención abarca una composición que comprende un vehículo aceptable oral o farmacéuticamente, y una cantidad efectiva de magnolol o un derivado o análogo del mismo preparado de acuerdo a cualquiera de los métodos descritos anteriormente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[00013] Las definiciones siguientes y lineamientos no limitantes se deben considerar en la revisión de la descripción de esta invención establecidos en este documento. Los encabezados (tales como "Antecedentes" y "Resumen") y los

subtítulos (tales como “Composiciones” y “Métodos”) usados en este documento tienen por objeto únicamente la organización general de los tópicos dentro de la revelación de la invención y cualquiera de sus aspectos, y no pretenden limitar la revelación de la invención o cualquiera de sus aspectos. En particular, temas revelados en los “Antecedentes” pueden incluir aspectos de tecnología dentro del alcance de esta invención y no constituyen una narración de materia previa. Los temas revelados en el “Resumen” no son una revelación exhaustiva o completa del alcance completo de la invención o cualquiera de sus realizaciones. La clasificación o discusión de un material dentro de una sección de esta especificación que tiene un uso particular (por ejemplo, que es un ingrediente “activo” o un “vehículo”) se hace por conveniencia, y no se debe inferir que el material debe necesariamente o solamente funcionar de acuerdo con la clasificación en este documento cuando se usa en cualquier composición dada.

[00014] La mención de referencias en este documento no constituye una aceptación de que esas referencias son materia anterior o que tienen alguna relevancia con la patentabilidad de la invención revelada en este documento. Cualquier discusión del contenido de referencias mencionadas en la Introducción solo tienen por objeto proveer un resumen de afirmaciones hechas por los autores de las referencias, y no constituye una admisión de la precisión del contenido de tales referencias.

[00015] La descripción y ejemplos específicos, además de indicar realizaciones de la invención, están destinados a fines de ilustración solamente y no intentan limitar el alcance de la invención. Además, con la revelación de múltiples realizaciones que tienen características establecidas no se pretende excluir otras realizaciones que tienen características adicionales, u otras realizaciones que incorporan diferentes combinaciones de las características establecidas. Se proveen Ejemplos específicos con propósitos ilustrativos de cómo hacer y usar las composiciones y los métodos de esta invención y, a menos que sea declarado explícitamente de otra manera, no se pretende que sea o no sean una representación de las realizaciones dadas de esta invención, que hayan sido hechas o ensayadas.

[00016] Como se ha usado a través de todo el trabajo, se usan los rangos como una abreviatura para describir cada uno y todos los valores que están dentro del rango. Se puede seleccionar cualquier valor dentro del rango como el término del rango. Adicionalmente, todas las referencias citadas en este documento se

incorporan por este medio como referencia en su integridad. En el evento de un conflicto en una definición en la presente revelación y por ende de una referencia citada, la presente revelación controla.

[00017] A menos que se especifique de otra manera, todos los porcentajes y cantidades expresadas en este documento y en cualquier otro lugar en la especificación se deberían entender como referidos a porcentajes en peso. Las cantidades dadas están basadas en el peso activo del material. La revelación de un valor específico en este documento, ya sea referente a cantidades respectivas de componentes, u otras características de las realizaciones, está dirigida a denotar este valor, más o menos un grado de variabilidad tomando en cuenta los errores en las mediciones. Por ejemplo, una cantidad de 10% puede incluir 9,5% o 10,5%, dado el grado de error en la medición que será apreciado y comprendido por aquellos que son expertos en la materia.

[00018] Como se usa en este documento, el término "alquilo" significa una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada con preferiblemente entre 1 y 10 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo e isómeros adecuados de pentilo y hexilo, donde se prefiere el grupo metilo.

[00019] Como se usa en este documento, el término "fenilo sustituido o no sustituido" describe un grupo fenilo cuyo anillo fenilo está sustituido si es necesario una o más veces. Además, el término "sustituido" significa que cualquiera, uno o más hidrógenos en el átomo designado son reemplazados con una selección del grupo indicado, provisto que no se excede la valencia normal del átomo designado, y que la sustitución resulta en un compuesto estable.

[00020] Como se ha usado en este documento, el término "comprende" significa que se pueden utilizar otros pasos y otros componentes que no afecten el resultado final. El término "comprende" abarca las expresiones "consistente de", y "consistente esencialmente de". El uso de identificadores singulares como "el", "la", "un", "una", no tienen el fin de limitarse solamente al uso de un solo componente, sino que pueden incluir múltiples componentes.

[00021] Como se ha usado en este documento el término "temperatura ambiente" significa la temperatura del ambiente de un laboratorio típico, el cual está usualmente dentro de la Temperatura y Presión Estándar (STP). Como se usa en este documento, un compuesto "purificado" o "aislado" significa que el compuesto ha sido separado de la mezcla en reacción en la cual se formó.

[00022] Como se ha usado en este documento el término “presión aumentada” se refiere a presión por encima de 1 atmósfera como se interpreta comúnmente por los expertos en la materia. A la inversa, como se usa en este documento, el término “presión reducida” significa una presión por debajo de 1 atmósfera como se entiende comúnmente por los expertos en la materia.

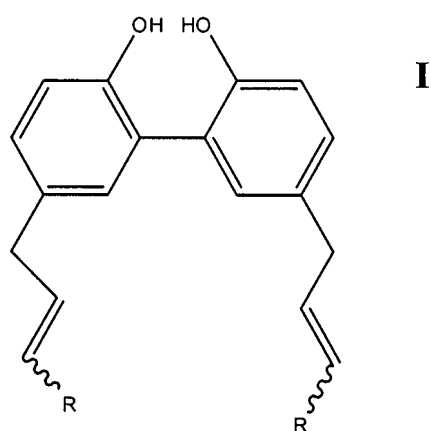
[00023] Como se usa en este documento, las expresiones “vehículo” o “vehículo aceptable oralmente” como se ha usado a través de toda esta descripción, denota cualesquiera materiales seguros y efectivos para su uso en este documento. Dichos materiales incluyen, agua, solventes, etc., que pueden contener un humectante como glicerina, sorbitol, xilitol y similares. El vehículo o vehículo oralmente aceptable también puede incluir componentes adicionales que son generalmente aceptables para una persona experta en la materia.

[00024] Como se ha usado en este documento, la frase “farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, vehículos, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación en proporción con una relación razonable de beneficio/riesgo.

[00025] Como se ha usado en este documento, “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a derivados de los compuestos expuestos donde el compuesto principal es modificado haciendo sales ácidas o básicas. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen pero no están limitadas a, sales minerales o sales ácidas orgánicas de residuos básicos tales como aminas, álcali o sales orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos, y similares.

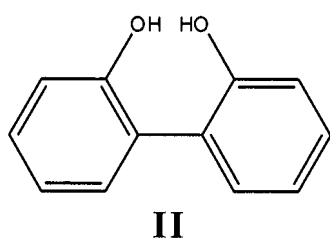
[00026] Como se ha usado en este documento, el término “cantidad efectiva” se refiere a una cantidad de un compuesto, o una combinación de compuestos de la presente invención efectiva cuando se administra sola o en combinación como un ingrediente activo. .

[00027] La presente invención provee una secuencia sintética química que es efectiva en costos, tiene una fácil metodología de purificación y tratamiento, y tiene una compatibilidad incrementada para la producción de la sustancia activa magnolol y derivados o análogos. La secuencia de síntesis química es fácilmente reproducible a gran escala a través de pasos de síntesis simples y de alta producción que conducen a productos finales de alta calidad. Las realizaciones de la invención abarcan un método de producción de un compuesto de fórmula (I).

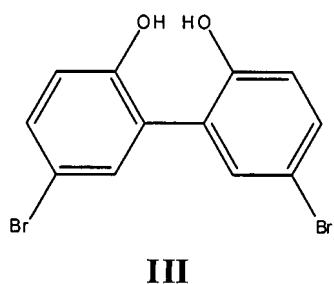


donde R representa H, alquilo, un grupo fenilo sustituido o no sustituido; o sus sales aceptables oralmente o farmacéuticamente. Por consiguiente, derivados y análogos de magnolol incluyen aquellos en los cuales R no es H. El método preferiblemente comprende:

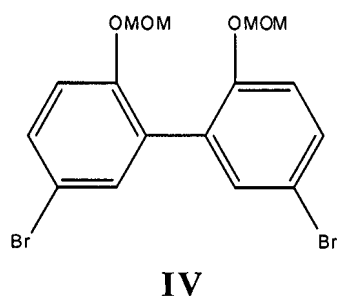
(a) reacción de un compuesto de fórmula (II)



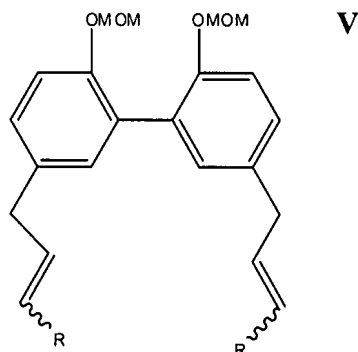
con bromuro en un solvente orgánico para obtener un compuesto de fórmula (III)



(b) reacción del compuesto de fórmula III con MOM-Cl en un solvente orgánico en la presencia de una base orgánica para producir un compuesto de fórmula (IV)



(c) reacción del compuesto de fórmula IV con $R-CH=CH-CH_2-Br$, donde R está definido como se indicó arriba, en un solvente orgánico con magnesio y bromuro de etilo para efectuar el acoplamiento por un cantidad eficiente de tiempo y así obtener un compuesto de fórmula V



(d) conversión del compuesto de fórmula V con un agente adecuado en un solvente orgánico para obtener un compuesto de fórmula I

(e) opcionalmente, conversión del compuesto de fórmula I a sus sales aceptables oralmente o farmacéuticamente.

[00028] En una realización preferida, la invención abarca un método para producir magnolol donde R es hidrógeno, o un derivado o análogo de magnolol donde R es metilo o un fenilo. Más preferiblemente, la invención abarca un método para producir magnolol donde R es hidrógeno.

[00029] En otra realización, la invención comprende un método para producir magnolol o un derivado o análogo del mismo, donde el primer proceso incluye reactivación de 2,2'-bisfenol con bromuro a temperatura ambiente en un solvente orgánico seleccionado del grupo consistente de cloroformo, diclorometano, dicloroetano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dietiléter, hexano, acetona, metanol, etanol, benceno, tolueno. Más preferiblemente, el solvente orgánico se selecciona del grupo consistente de cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano, metanol.

[00030] En otra realización más, la invención comprende un método para producir magnolol o un derivado o un análogo, donde el paso de protección de los dos grupos hidroxilo de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con metoximetilcloruro (MOM-Cl) en un solvente orgánico en la presencia de una base orgánica incluye el uso de una base orgánica seleccionada del grupo consistente de trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, piperidina, lutidina, imidazol. Más preferiblemente, la base orgánica es seleccionada del grupo consistente de diisopropiletilamina, piridina, piperidina y lutidina.

[00031] En aún otra realización, la invención contempla un método para producir magnolol o un derivado o análogo del mismo, donde el agente adecuado usado para remover el grupo MOM se selecciona del grupo consistente de haluros de boro, yoduro de trimetilsilano, y cloruro de trimetilsilano (TMS-Cl). Más preferiblemente, el agente es cloruro de trimetilsilano (TMS-Cl). Quienes sean expertos en la materia serán capaces de determinar un agente adecuado capaz de remover el grupo MOM (o desproteger el derivado contentivo de MOM), usando las directrices provistas en este documento.

[00032] La reacción se puede llevar a cabo durante un período de tiempo suficiente para obtener el producto deseado. Una cantidad "suficiente" de tiempo depende en parte de la extensión deseada de reacción y las condiciones para la reacción, tales como temperatura. Una persona con conocimientos ordinarios en la materia puede monitorear fácilmente la reacción para determinar cuándo ha transcurrido una cantidad de tiempo suficiente. La cantidad de tiempo preferida está generalmente cerca de 30 minutos hasta cerca de 48 horas, preferiblemente cerca de 24 horas.

[00033] Una realización preferida de la invención contempla un método para producir magnolol (5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol) o un derivado o análogo del mismo que comprende una reacción de 2,2'-bisfenol con bromuro en un solvente orgánico tal como cloroformo para obtener 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol, protegiendo subsecuentemente los dos grupos hidroxilo de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con metoximetilcloruro (MOM-Cl) en un solvente orgánico tal como diclorometano en la presencia de una base orgánica tal como diisopropiletilamina para obtener éter MOM de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol, y reaccionando además el éter MOM de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con un bromuro de alilo sustituido o no-sustituido en un solvente orgánico tal como tetrahidrofurano con magnesio y bromuro de etilo para efectuar el acoplamiento y obtener éter MOM de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol o

un derivado o análogo del mismo (dependiendo si el bromuro de alilo es sustituido con otro que no sea hidrógeno), y convirtiendo el éter MOM de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol o sus compuestos análogos con un agente adecuado desprotector tal como cloruro de trimetilsilano (TMS-Cl) en un solvente orgánico tal como metanol para obtener magnolol o un derivado o análogo del mismo. El magnolol o un derivado o análogo del mismo se pueden convertir opcionalmente a las sales aceptables oralmente o farmacéuticamente por una persona experta en la materia.

[00034] En otra realización, la invención abarca un método para producir magnolol que comprende la reacción de 2,2'-bisfenol con bromuro en cloroformo para obtener 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol, protegiendo subsecuentemente los dos grupos hidroxilo de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con metoximetilcloruro (MOM-Cl) en diclorometano en la presencia de diisopropiletilamina para obtener éter MOM de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol, además reaccionando el éter MOM de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con bromuro de alilo en tetrahidrofurano con magnesio y bromuro de etilo para efectuar el acoplamiento y obtener éter MOM de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol, y convertir el éter MOM de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol con cloruro de trimetilsilano (TMS-Cl) en metanol para obtener magnolol. Opcionalmente, una persona experta en la materia puede convertir el magnolol en sus sales, aceptables oral o farmacéuticamente.

[00035] En otra realización más, la invención abarca un método para producir éter MOM de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol o un derivado o análogo del mismo que comprende la reactivación de 2,2'-bisfenol con bromuro a temperatura ambiente en un solvente orgánico tal como cloroformo para obtener 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol, protegiendo subsecuentemente los dos grupos hidroxilo de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con metoximetilcloruro (MOM-Cl) en un solvente orgánico tal como diclorometano en la presencia de una base orgánica tal como base diisopropiletilamina para obtener éter MOM de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol, y además reactivando el éter MOM de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con un bromuro de alilo sustituido o no-sustituido en un solvente orgánico tal como tetrahidrofurano con magnesio y bromuro de etilo para efectuar el acoplamiento y obtener éter MOM de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol, o un derivado o análogo del mismo.

[00036] En otra realización más, la invención abarca un método para producir éter MOM de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol que comprende la reacción de 2,2'-bisfenol con bromuro a temperatura ambiente en cloroformo para obtener 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol, y subsecuentemente protegiendo los dos grupo hidroxilo de 5,5'-

dibromo-2,2'-bisfenol con metoximetilcloruro (MOM-Cl) en diclorometano en la presencia de diisopropiletilamina para obtener éter MOM de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol, y además reaccionando el éter MOM de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con bromuro de alilo en tetrahidrofurano a través de la participación de virutas de magnesio y bromuro de etilo para obtener éter MOM de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol.

[00037] En otra realización más, la invención comprende un método para producir magnolol (5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol) o un derivado o análogo del mismo que comprende la obtención de éter MOM de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol o un derivado o análogo del mismo y la conversión del éter MOM de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol o un derivado o su análogo a magnolol o un derivado o análogo del mismo.

[00038] En otra realización, la invención contempla un método para producir magnolol que comprende la obtención de éter MOM de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol y la conversión del éter MOM de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol con cloruro de trimetilsilano (TMS-Cl) en metanol para obtener magnolol.

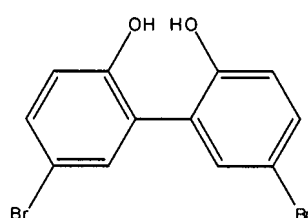
[00039] En otra realización más, la invención abarca un método para producir magnolol (5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol) o un derivado o análogo del mismo en un solvente orgánico con un agente adecuado para obtener magnolol o un derivado o análogo del mismo.

[00040] En otra realización más, la invención abarca un método para producir magnolol (5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol) que comprende convertir éter MOM de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol en metanol con cloruro de trimetilsilano para obtener magnolol. En otra realización, la invención abarca una composición que comprende un vehículo oral o farmacéuticamente aceptable, y una cantidad efectiva de magnolol o un derivado o su análogo producido de acuerdo a cualquiera de los métodos descritos en este documento.

REALIZACIONES ESPECÍFICAS DE LA INVENCION

[00041] Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones específicas del método para producir magnolol o un derivado o sus análogos.

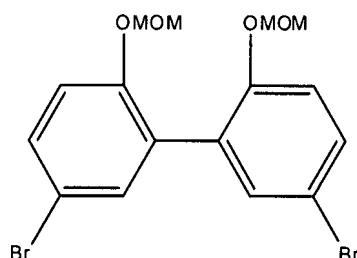
[00042] Preparación de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol (fórmula III)



III

[00043] A una solución agitada de 2,2'-bisfenol (1,0 g, 5,3 mmol) en cloroformo (20 mL) se añade lentamente una solución de bromuro (197 mL, 16,1 mmol) en cloroformo (10 mL) gota a gota a temperatura ambiente. Después de 2h, la mezcla de reacción se enfría rápidamente con 10% de bisulfito de sodio y luego se extrae con acetato de etilo (2x50 mL). Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo crudo resultante se purifica por cromatografía de columna rápida (*flash*) para dar 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol en 1,72 g, (93% rendimiento) como un sólido blanco, punto de fusión 186-189°C

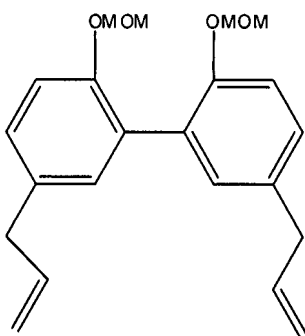
Preparación de éter MOM de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol (fórmula IV)



IV

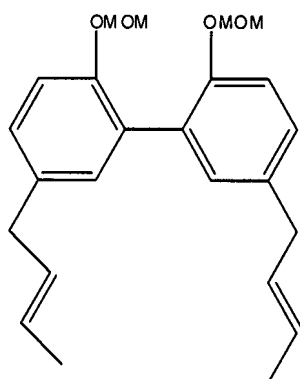
[00044] A una solución de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol (1,0 g, 2,9 mmol) en diclorometano seco se fue añade diisopropil etil amina (7,3 ml, 21,5 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agita más de 30 minutos y entonces se añade MOM-Cl (1,7 mL, 10,75 mmol) a la misma temperatura. Se permite que la mezcla se agite toda la noche y luego se enfría con agua. Se extrae dos veces la capa acuosa con diclorometano (2x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El producto crudo resultante se purifica mediante cromatografía de columna rápida para dar el éter MOM en 1,19 g (95% rendimiento) como un sólido blanco, punto de fusión 120-122.

Preparación de éter MOM de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol



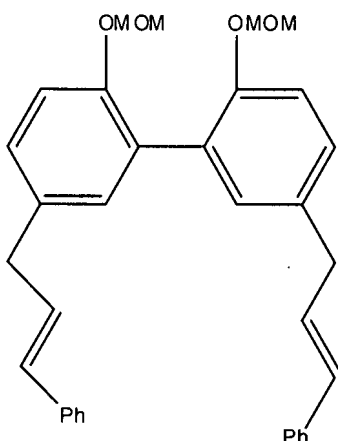
[00045] Una solución de bromuro de etilo (0,34 mL, 4,64 mmol) se añade en porciones a virutas de magnesio (0,222 g, 9,3 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Cuando todo el bromuro de etilo (la mitad del magnesio presente) ha reaccionado, se enfría la mezcla de reacción en un baño de hielo y se añade lentamente, gota a gota, una solución de éter MOM de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol (1,0 g, 2,32 mmol) en THF seco (20 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 24h y entonces se añade lentamente bromuro de alilo (2 mL) a 0 °C. Se deja agitar la mezcla durante otras 3h a temperatura ambiente y entonces se enfría con una solución (15 mL) de cloruro de amoníaco. La capa acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo (2x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El producto crudo resultante se purifica por cromatografía de columna rápida para dar un derivado de alilo puro en 0,59 g, 80% de rendimiento, como un líquido incoloro.

Preparación de éter MOM de 5,5'-di((E)-but-2-enil)-2,2'-bis(metoximetoxi)-bifenilo



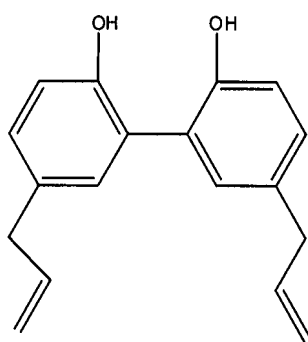
[00046] La síntesis del éter MOM de 5,5'-di((E)-but-2-enil)bifenil-2,2'-diol se realiza de manera similar a la descrita para la síntesis del éter MOM de magnolol, y se obtiene el éter MOM de 5,5'-di((E)-but-2-enil)bifenil-2,2'-diol con 70% de rendimiento.

Preparación de éter MOM de 5,5'-dicinamilbifenil-2,2'-diol



[00047] La síntesis del éter MOM de 5,5'-dicinamilbifenil-2,2'-diol también se lleva a cabo como se describe para la síntesis de éter MOM de magnolol, y se obtiene el éter MOM de 5,5'-dicinamilbifenil-2,2'-diol con 72% de rendimiento.

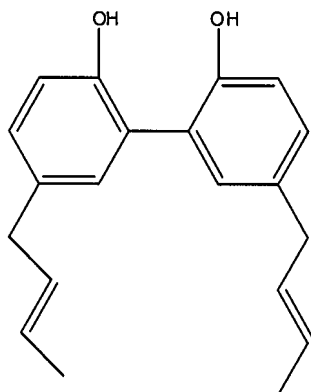
Preparación de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol (magnolol)



[00048] A una solución agitada de éter MOM de 5,5'-dialil-2,2'-bisfenol (1 g, 2,8 mmol) en metanol (10 mL) se añade gota a gota TMS-Cl (0,35 mL, 2,8 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agita a 25°C por 1h. Después de la terminación, como se indica por TLC (cromatografía de capa fina, por sus siglas en inglés), la mezcla se enfría con una solución de bicarbonato de sodio saturado y se extrae dos veces con acetato de etilo (2x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El producto crudo resultante se purifica por cromatografía de

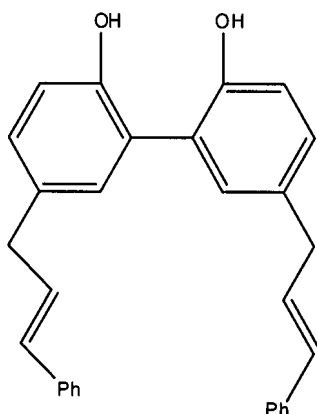
columna rápida para dar el magnolol puro en 0,6 g, (90% de rendimiento) como un sólido blanco, punto de fusión 101-103°C.

Preparación de 5,5'-di((E)-but-2-enil)bifenil-2,2'-diol



[00049] La síntesis de 5,5'-di((E)-but-2-enil)bifenil-2,2'-diol también se lleva a cabo de manera similar como se describe para la síntesis de magnolol, y se obtiene 5,5'-di((E)-but-2-enil)bifenil-2,2'-diol con 91% de rendimiento.

Preparación de 5,5'-dicinamilbifenil-2,2'-diol

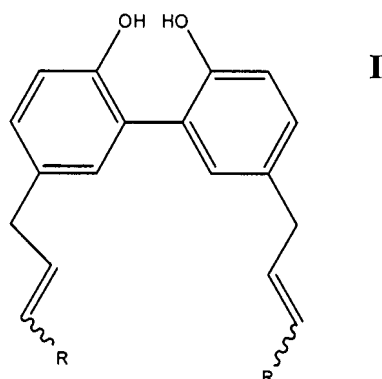


[00050] La síntesis de 5,5'-dicinamilbifenil-2,2'-diol también se lleva a cabo de manera similar como se describe para la síntesis de magnolol, y se obtiene 5,5'-dicinamilbifenil-2,2'-diol con 89% de rendimiento.

[00051] La invención se ha descrito arriba con referencia a Ejemplos ilustrativos, pero se entiende que la invención no está limitada a las realizaciones expuestas. Las alteraciones y modificaciones que se le podrían ocurrir a expertos en la materia después de leer la especificación, también están dentro del alcance de la invención, la cual se define en el apéndice de las reivindicaciones.

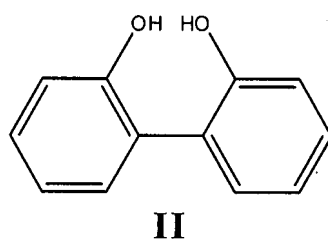
REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un compuesto de la fórmula (I)

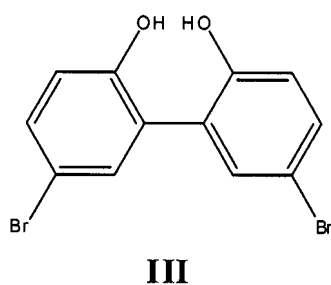


donde R representa H, un alquilo, un fenilo sustituido o no sustituido; o sus sales oralmente o farmacéuticamente aceptables, que comprende:

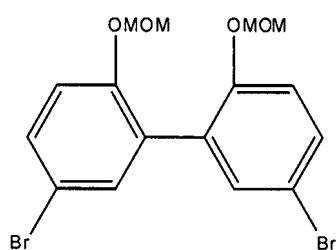
- (a) reacción de un compuesto de fórmula (II);



con bromuro en un solvente orgánico para obtener un compuesto de fórmula (III);

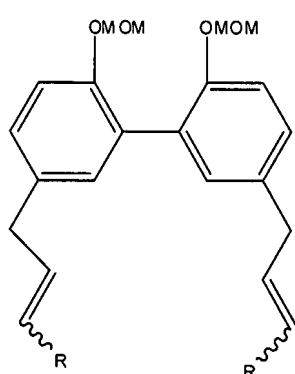


- (b) reacción del compuesto de fórmula III con MOM-Cl en un solvente orgánico en la presencia de una base orgánica para obtener un compuesto de fórmula (IV);



IV

(c) reacción del compuesto de fórmula IV con $R-CH=CH-CH_2-Br$, donde R se define como se indicó anteriormente, en un solvente orgánico con magnesio y bromuro de etilo para obtener un compuesto de fórmula V;



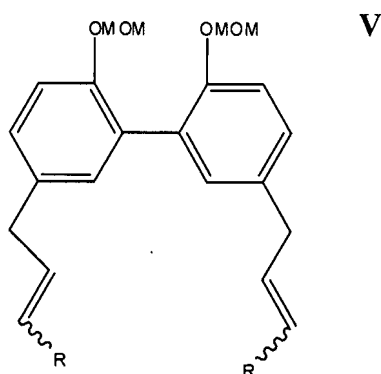
V

(d) conversión del compuesto de fórmula V con un agente des-protector adecuado en un solvente orgánico para obtener un compuesto de fórmula I; y

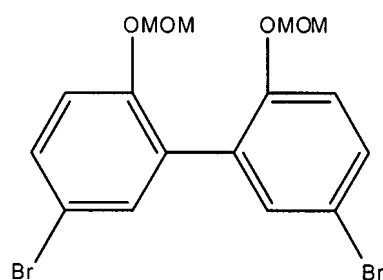
(e) opcionalmente, convertir el compuesto de fórmula I a sus sales oralmente o farmacéuticamente aceptables.

2. El método de acuerdo a la reivindicación 1 donde R es hidrógeno.
3. El método de acuerdo a la reivindicación 1 donde R es metilo.
4. El método de acuerdo a la reivindicación 1 donde R es fenilo.
5. El método de acuerdo a la reivindicación 1 donde el solvente orgánico en (a) es cloroformo.
6. El método de acuerdo a la reivindicación 1 donde el solvente orgánico en (c) es tetrahidrofurano.
7. El método de acuerdo a la reivindicación 5 donde el solvente orgánico en (c) es tetrahidrofurano.
8. El método de acuerdo a la reivindicación 1 donde el agente adecuado des-protector en (d) es cloruro de trimetilsilano.

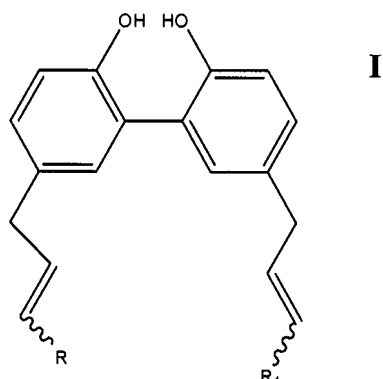
9. El método de acuerdo a la reivindicación 7 donde el agente des-protector adecuado en (d) es cloruro de trimetilsilano.
10. Un método para producir magnolol (5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol) que comprende:
 - (a) reacción de 2,2'-bisfenol con bromuro en cloroformo para obtener 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol;
 - (b) reacción de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con metoximetilcloruro (MOM-Cl) en diclorometano con diisopropiletilamina para obtener éter MOM de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol;
 - (c) reacción del mencionado éter MOM de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con bromuro de alilo en tetrahidrofurano con magnesio y bromuro de etilo para obtener éter MOM de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol;
 - (d) convertir el mencionado éter MOM de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol con un agente des-protector adecuado para obtener magnolol; y
 - (e) opcionalmente, convertir magnolol a sus sales aceptables oral o farmacéuticamente.
11. El método de acuerdo a la reivindicación 10 donde la reacción de (c) se efectúa a temperatura ambiente.
12. El método de acuerdo a la reivindicación 10 donde el agente des-protector adecuado en (d) es cloruro de trimetilsilano.
13. Un método para producir el compuesto de fórmula V,



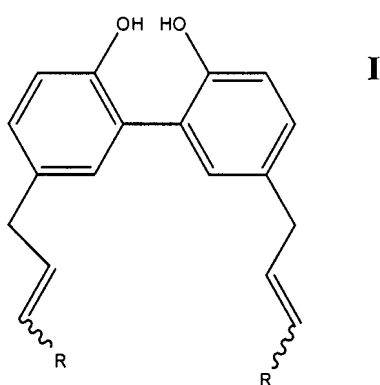
que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula IV

**IV**

con $R-CH=CH-CH_2-Br$, donde R representa H, alquilo, un fenilo sustituido o no sustituido, en un solvente orgánico por una cantidad de tiempo suficiente para obtener un compuesto de la fórmula V, y opcionalmente convirtiendo el compuesto de la fórmula V a un compuesto de la fórmula I.

**I**

14. El método de acuerdo a la reivindicación 13, donde el solvente orgánico es tetrahidrofurano.
15. El método de acuerdo a la reivindicación 14, donde la reacción se efectúa con magnesio y bromuro de etilo para afectar el acoplamiento.
16. El método de acuerdo a la reivindicación 15, donde la reacción se efectúa a temperatura ambiente.
17. El método de acuerdo a la reivindicación 15, donde la relación molar de magnesio y bromuro de etilo es alrededor de 2 a 1.
18. El método de acuerdo a la reivindicación 16, donde R es hidrógeno.
19. El método de acuerdo a la reivindicación 13, donde el compuesto de fórmula V reacciona con cloruro de trimetilsilano en metanol para obtener un compuesto de fórmula I.
20. El método de acuerdo a la reivindicación 19, donde R es hidrógeno.
21. Una composición que comprende un vehículo aceptable oral o farmacéuticamente, y una cantidad efectiva de un anti-bacterial de un compuesto de fórmula I



preparado de acuerdo al método de la reivindicación 1, donde R representa H, alquilo, un fenilo sustituido o no sustituido.

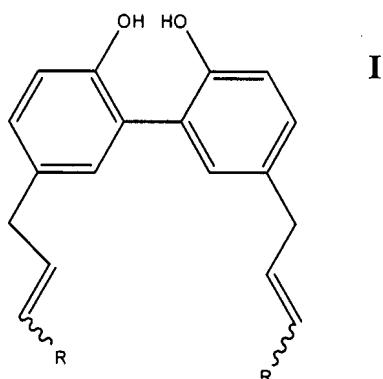
22. Una composición que comprende una cantidad efectiva de magnolol preparado de acuerdo a la reivindicación 1, y un vehículo oral o farmacéuticamente aceptable.

RESUMEN

Un método es descrito para producir magnolol, o un derivado o análogo del mismo. El método incluye la obtención de éter MOM de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol o un derivado o sus análogos y la conversión subsecuente del éter MOM de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol en magnolol o un derivado o sus análogos.

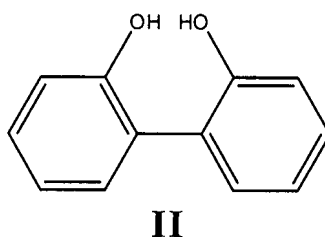
REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un método para producir un compuesto de fórmula (I)

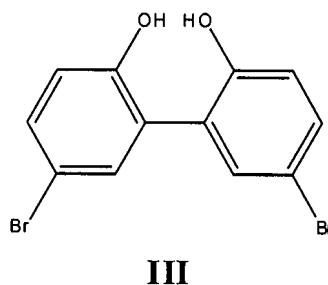


en donde R representa H, alquilo, un fenilo sustituido o no sustituido; o una sal del mismo farmacéuticamente u oralmente aceptable, caracterizado porque comprende:

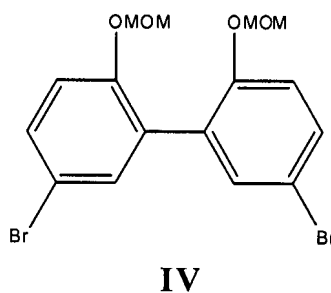
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II);



con bromo en un solvente orgánico para obtener un compuesto de fórmula (III);

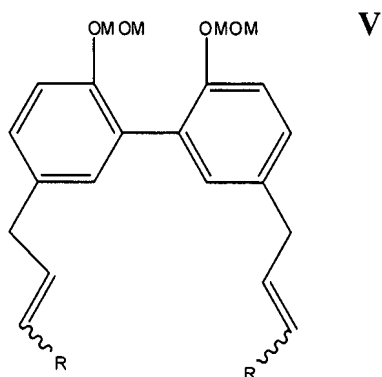


(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula III con MOM-Cl en un solvente orgánico en la presencia de una base orgánica para obtener un compuesto de fórmula (IV);



(c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IV con $R-CH=CH-CH_2-Br$, en donde

R se define como anteriormente, en un solvente orgánico con magnesio y bromuro de etilo para obtener un compuesto de fórmula V;



(d) convertir el compuesto de fórmula V con un agente desprotector adecuado en un solvente orgánico para obtener un compuesto de fórmula I; y

(e) opcionalmente, convertir el compuesto de fórmula I a sus sales farmacéuticamente u oralmente aceptables.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R es hidrógeno.

3. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R es metilo.

4. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R es fenilo.

5. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el solvente orgánico en (a) es cloroformo.

6. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el solvente orgánico en (c) es tetrahidrofurano.

7. El método de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque el solvente orgánico en (c) es tetrahidrofurano.

8. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente desprotector adecuado en (d) es cloruro de trimetilsilano.

9. El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque el agente desprotector adecuado en (d) es cloruro de trimetilsilano.

10. Un método para producir magnolol (5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol), caracterizado porque comprende:

(a) hacer reaccionar 2,2'-bisfenol con bromo en cloroformo para obtener 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol;

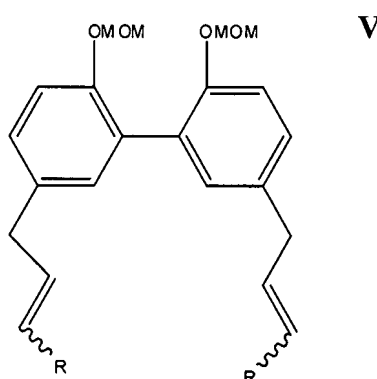
(b) hacer reaccionar 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con cloruro de metoximetilo (MOM-Cl) en diclorometano con diisopropiletilamina para obtener éter de MOM de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol;

- (c) hacer reaccionar el éter de MOM de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con bromuro de alilo en tetrahidrofurano con magnesio y bromuro de etilo para obtener éter de MOM de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol;
- (d) convertir el éter de MOM de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol con un agente desprotector adecuado para obtener magnolol; y
- (e) opcionalmente, convertir el magnolol a sus sales farmacéuticamente u oralmente aceptables.

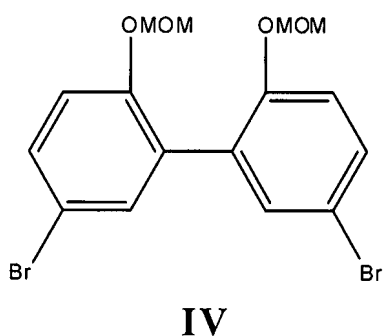
11. El método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque la reacción de (c) se realiza a temperatura ambiente.

12. El método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque el agente desprotector adecuado en (d) es cloruro de trimetilsilano.

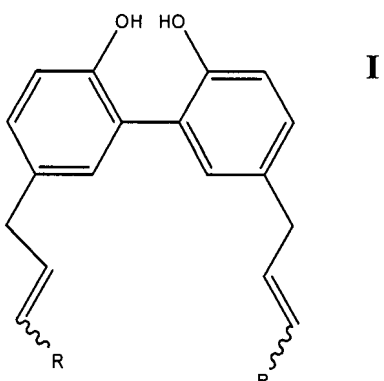
13. Un método para producir el compuesto de fórmula V,



caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV



con $R\text{-CH=CH-CH}_2\text{-Br}$, en donde R representa H, alquilo, un fenilo sustituido o no sustituido, en un solvente orgánico por una cantidad suficiente de tiempo para obtener un compuesto de fórmula V, y opcionalmente que comprende la etapa adicional de convertir el compuesto de fórmula V a un compuesto de fórmula I



14. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque el solvente orgánico es tetrahidrofurano.

15. El método de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque la reacción se realiza con magnesio y bromuro de etilo para afectar el acoplamiento.

16. El método de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque la reacción se realiza a temperatura ambiente.

17. El método de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque la relación molar de magnesio y bromuro de etilo es aproximadamente 2 a 1.

18. El método de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque R es hidrógeno.

19. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque el compuesto de fórmula V se hace reaccionar con cloruro de trimetilsilano en metanol para obtener un compuesto de fórmula I.

20. El método de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque R es hidrógeno.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

To: Colgate-Palmolive Company 909 River Road PO Box 1343 Piscataway NJ 08855 ETATS-UNIS D'AMERIQUE RECEIVED Colgate-Palmolive MAY 01 2012 Patent Department PATENT DOCKETING MAY 1 2012		Date of mailing (day/month/year) 23.04.2012	
Applicant's or agent's file reference 8966-00-WO-OC		DOCKETED BY: 	
International application No. PCT/US2010/025378		International filing date (day/month/year) 25.02.2010	Priority date (day/month/year)
Applicant Colgate-Palmolive Company			
1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application. 2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices. 3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices. 4. REMINDER The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301). Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned. For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide. The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.			
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016		Authorized Officer Cardenas, Claudette Tel. +31 70 340-3370 	

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 8966-00-WO-OC		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/US2010/025378		International filing date (day/month/year) 25.02.2010	Priority date (day/month/year)	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07C37/055				
Applicant Colgate-Palmolive Company				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>7</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)). b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand		Date of completion of this report		
02.12.2011		23.04.2012		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016		Authorized officer van Bergen, Marc Telephone No. +31 70 340-3916 		

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US2010/025378

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-16 as originally filed

Claims, Numbers

1-20 filed with the demand for preliminary international examination

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
 4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 5. ☐ This report has been established:
 - ☐ taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
 - ☐ without taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91(Rules 66.4bis and 70.2(e)).
 6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2010/025378

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-20</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-20</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-20</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2010/025378

Re Item V

Reference is made to the following documents:

- D1 J. RNEBERG: "Phenol Dehydrogenations" ACTA CHEMICA SCANDINAVICA, vol. 12, 1958 , pages 188-192, cited in the application
- D2 M.R. AGHARAHIMI, N.A. LEBEL: "Synthesis of (-)-Monoterpenylmagnolol and Magnolol" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 60, 1995 , pages 1856-1863, ISSN: 0022-3263
- D3 US 2006/140885 A1 (GAFFAR ABDUL [US] ET AL) 29 June 2006 (2006-06-29) cited in the application

1. Novelty (Art. 33(2) PCT)

1.1 D1 discloses a synthesis for magnolol comprising the bromination of 2,2'-dihydroxybiphenyl with bromine, followed by methylation. The 5,5'-dibromo-2,2'-dimethoxybiphenyl is converted into magnolol dimethyl ether by reaction with allylbromide and ethylmagnesium bromide. Demethylation with methylmagnesium iodide furnishes magnolol (p. 188, paragraph 2 - p. 189, paragraph 2; p. 190, paragraph 1-5).

The subject matter of claim 1 differs from D1 in that magnolol is prepared via a di-MOM ether (IV).

The subject matter of claims 1-9 is therefore novel over D1. The same applies for claims 10-12. Since D1 does not disclose a compound of formula (V) at all, the subject matter of claims 13-20 is also novel over D1.

1.2 D2 discloses two processes for the preparation of magnolol which falls under the scope of formula (I) of claim 1 (p. 1858, right-hand column, scheme 1 and 2).

In the process according to scheme 2, 4-allylphenyl methoxymethyl ether (19) undergoes a coupling reaction to form the MOM-protected magnolol (36) which is deprotected to deliver magnolol (1).

In the process according to scheme 3, 2,2'-dimethoxybiphenyl is brominated with N-bromosuccinimide in dimethylformamide to give 5,5'-dibromo-2,2'-dimethoxybiphenyl (37). Allylation with allyltributylstannane and a palladium catalyst gives the dimethylether of magnolol (38) which is deprotected to give magnolol.

The subject matter of claim 1 differs from D2 in that unprotected 2,2'-dihydroxybiphenyl (II) is brominated using bromine. The obtained 5,5'-dibromo-2,2'-dihydroxybiphenyl (III) is converted to di-MOM ether (IV) which is then reacted under with an allylic bromide, magnesium and ethyl bromide to the allylated di-MOM ether (V). Deprotection delivers magnolol derivative (I).

In D2, scheme 2, the allylation takes place before the coupling of the two aromatic compounds (19) which are MOM-protected phenols.

In D2, scheme 3, bromination takes place with a already protected dihydroxybiphenyl (8,2'-dimethoxybiphenyl), the bromination is carried out with N-bromosuccinimide and not with bromine. The allylation is done with tin reagents and not with Grignard reagents like according to claim 1.

The subject matter of claims 1-9 is therefore novel over D2. The same applies for claims 10-12.

D2 discloses the synthesis of 4-allylphenyl methoxymethyl ether (19) which is a compound of formula V (see claim 13) (p. 1858, right-hand column, scheme 2).

The subject matter of claim 13 differs from D2 in that the compound of formula V is prepared from compound IV which is a biphenyl compound. In D2, a coupling of two MOM-protected allylphenyl compounds takes place.

The subject matter of claims 13-20 is therefore novel over D2.

2. Inventive step (Art. 33(3) PCT)

2.1 D1 may be regarded as being the closest prior art to the subject matter of claim 1. Like the present application, D1 is directed to a process for preparing magnolol.

The subject matter of claim 1 differs from D1 in that magnolol is prepared via a di-MOM ether (IV).

The technical effect is an improvement of the process. The deprotection of the magnolol dimethylether takes place under harsh conditions, a temperature of 180°C has to be applied (p. 190, paragraph 5). The yield from that demethylation step is only 37 %. The removal of the MOM protection groups on the contrary takes place at very moderate mild conditions, a temperature of 0°C is applied, the yields are in the range of 90 % for all the examples (description, p. 15-16).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2010/025378

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as being the provision of an improved process for the preparation of magnolol and magnolol derivatives with a higher yield of the desired magnolol compound.

D1 does not contain any hint to modify the protection group used in the process of D1 and to use a MOM protection group instead of a methyl group to protect the two phenolic hydroxy groups. This modification does not appear obvious.

D2 does not lead the skilled person to a process of claim 1 either. In the process shown in scheme 3, also magnolol **dimethylether** is prepared (compound 38 from compound 37). In the process shown in scheme 2, the magnolol di-MOM ether (36) is prepared. However, in this case the allylic substituents are attached to the aromatic rings before the coupling to the biphenyl compound contrary to the process of claim 1.

It would require an inventive step to modify the process of D1, even with the knowledge of D2, in such a way that one would arrive at a process according to claim 1.

The subject matter of claims 1-9 is therefore inventive in view of D1 and D2. The same applies to claims 10-12.

2.3 D2 may be regarded as being the closest prior art to the subject matter of claim 13 since it discloses the synthesis of magnolol dimethoxymethyl ether (36).

The subject matter of claim 13 differs from D2 in that the compound of formula V is prepared from compound IV which is a **biphenyl** compound. In D2, a coupling of two MOM-protected **allylphenyl** compounds takes place.

The technical effect of the difference in terms of yields, selectivity, efficiency is unknown, the problem to be solved may therefore be regarded as being the provision of an *alternative* process.

The Applicant has shown that a process according to claim 13 is suitable for preparing magnolol dimethoxymethyl ether (description, pages 13-14).

A process according to claim 13, comprising the coupling of a biphenyl compound with the side chain molecules is not obvious from D2. In all the examples provided by the Applicant, the allylation takes place in the presence of ethyl magnesium bromide. This feature is not present in claim 13. However, it is believed that other coupling reagents could be used for this reaction as well. The skilled person would also be aware that a coupling reagent would be necessary for this kind of reaction.

The subject matter of dependent claims 13-20 is therefore inventive.

Re Item VII

1. Claim 10 comprises all the features of claim 1 and is therefore not appropriately formulated as a claim dependent on the latter (Rule 6.4 PCT).

Re Item VIII

1. Claim 13 is not supported by the description because in the description, there are only embodiments disclosed where the process is carried out in the presence of ethyl magnesium bromide, whereas claim 13 does not mention ethyl magnesium bromide (or magnesium and ethyl bromide) at all. This leads to a lack of clarity (Art. 6 PCT).

Printed: 18-04-2012

ISOREPLY

PCT/US 2010/025 378

2. Dec. 2011 13:56

Page White & Farrer

No. 3370 P. 7

Our Ref: 8966-00-WO-OC

1 December 2011

Attn: International Searching Authority
European Patent Office
P. B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Netherlands

BY FAX ONLY

Dear Sirs,

Intl. Patent Appln. No. PCT/US2010/025378
Colgate-Palmolive Company

We refer to the Written Opinion of the International Searching Authority dated 16 April 2011 issued with regard to the above-identified application.

We file herewith an amended set of claims to replace the claims presently on file.

Claim 13 has been amended and now recites "...and optionally comprising the additional step of converting the compound...". Claims 21 and 22 have been deleted.

The Examiner has acknowledged that claims 1 to 20 are novel. Claims 21 and 22 have been deleted and it is therefore submitted that the claims as now amended are novel over the prior art.

The Examiner has also acknowledged that claims 1 to 12 and 15 to 18 are inventive over the prior art.

The Examiner has acknowledged that the process according to claim 13 is not obvious from D2. However, the Examiner has submitted that an inventive step cannot be acknowledged. This cannot be correct. If the process is not obvious over D2, then it does possess an inventive step. An invention is considered as involving

2

an inventive step if, having regard to the state of the art, it is not obvious to a person skilled in the art. It is therefore submitted that claim 13 does indeed possess an inventive step. Claims 14, 19 and 20 are dependent on claim 13 and are therefore submitted to possess an inventive step also.

The Examiner states that it is not credible that an allylation can be carried out in the absence of ethylmagnesium bromide (or magnesium and ethyl bromide). It is respectfully submitted that it is plausible that such a reaction could be carried out in an alternative way. Although it is preferred that the reaction is carried out with magnesium and ethyl bromide to effect the coupling, it is possible to use alternative reagents and therefore it is submitted that this claim is allowable.

It is therefore submitted that the claims as now amended are inventive over the prior art.

Regarding the Examiner's comments re Item VII, the applicant does not wish to comment at this stage in the prosecution given the differing requirements of the various national and regional patent offices.

Regarding the Examiner's comments re Item VIII, claim 13 has been amended to include the wording "...comprising the additional step of..." in order to clarify an optional step of converting the compound of formula V to a compound of formula I. It is submitted that this amendment clarifies the meaning of the claim and overcomes the Examiner's objection.

In light of the above, we look forward to receiving a favourable IPRP.

Yours faithfully,


Nikhil A. Heble
Colgate-Palmolive Company

Printed: 18-04-2012

CLMSPAMD

PCT/US 2010/025 378

2. Dec. 2011 13:56

Page White & Farrer

No. 3370 P. 9

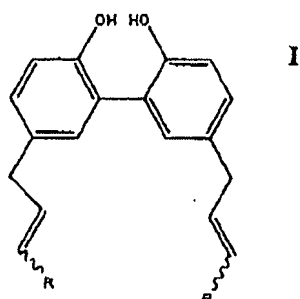
PCT/US 2010/025 378 - 02-12-2011

REPLACEMENT SHEET

Docket No. 8966-00-WO-OC

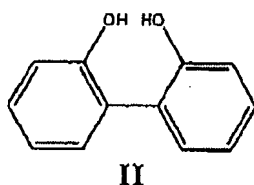
We claim:

1. A method of producing a compound of formula (I)

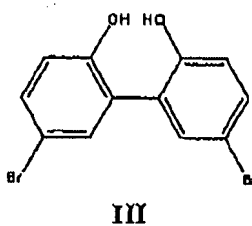


wherein R represents H, alkyl, a substituted or unsubstituted phenyl; or a pharmaceutically or orally acceptable salt thereof, comprising:

- (a) reacting a compound of formula (II);



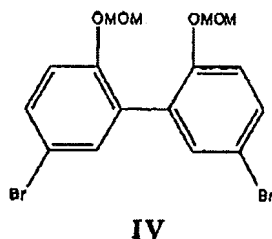
with bromine in an organic solvent to obtain a compound of formula (III);



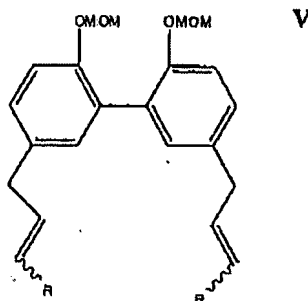
REPLACEMENT SHEET

Docket No. 8966-00-WO-OC

(b) reacting the compound of formula III with MOM-Cl in an organic solvent in the presence of an organic base to obtain a compound of formula (IV);



(c) reacting the compound of formula IV with $R-CH=CH-CH_2-Br$, wherein R is defined as above, in an organic solvent with magnesium and ethyl bromide to obtain a compound of formula V;



(d) converting the compound of formula V with an suitable deprotecting agent in an organic solvent to obtain a compound of formula I; and

(e) optionally, converting the compound of formula I to its pharmaceutically or orally acceptable salts.

2. The method according to claim 1 wherein R is hydrogen.
3. The method according to claim 1 wherein R is methyl.
4. The method according to claim 1 wherein R is phenyl
5. The method according to claim 1 wherein the organic solvent in (a) is chloroform.
6. The method according to claim 1 wherein the organic solvent in (c) is tetrahydrofuran.

Printed: 18-04-2012

CLMSPAMD

PCT/US 2010/025 378

2. Dec. 2011 13:57

Page White & Farrer

No. 3370 P. 11

PCT/US 2010/025 378 - 02-12-2011

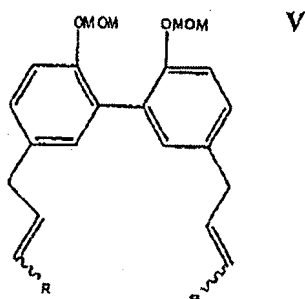
REPLACEMENT SHEET

Docket No. 8966-00-WO-OC

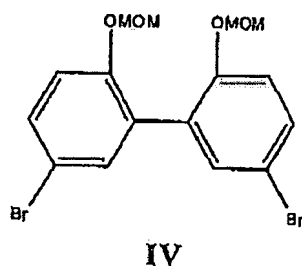
7. The method according to claim 5 wherein the organic solvent in (c) is tetrahydrofuran.
8. The method according to claim 1 wherein the suitable deprotecting agent in (d) is trimethylsilane chloride.
9. The method according to claim 7 wherein the suitable deprotecting agent in (d) is trimethylsilane chloride.
10. A method of producing magnolol (5,5'-diallylbiphenyl-2,2'-diol) comprising:
 - (a) reacting 2,2'-bisphenol with bromine in chloroform to obtain 5,5'-dibromo-2,2'-bisphenol;
 - (b) reacting 5,5'-dibromo-2,2'-bisphenol with methoxymethylchloride (MOM-Cl) in dichloromethane with diisopropylethylamine to obtain MOM ether of 5,5'-dibromo-2,2'-bisphenol;
 - (c) reacting the said MOM ether of 5,5'-dibromo-2,2'-bisphenol with allyl bromide in tetrahydrofuran with magnesium and ethyl bromide to obtain MOM ether of 5,5'-diallylbiphenyl-2,2'-diol;
 - (d) converting the said MOM ether of 5,5'-diallylbiphenyl-2,2'-diol with a suitable deprotecting agent to obtain magnolol; and
 - (e) optionally, converting magnolol to its pharmaceutically or orally acceptable salts.
11. The method according to claim 10 wherein the reaction of (c) is carried out at room temperature.
12. The method according to claim 10 wherein the suitable deprotecting agent in (d) is trimethylsilane chloride.
13. A method of producing compound of formula V,

REPLACEMENT SHEET

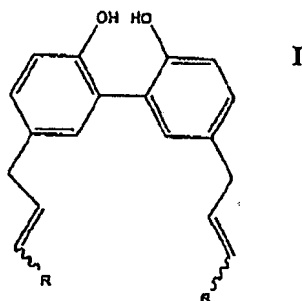
Docket No. 8966-00-WO-OC



comprising reacting a compound of formula IV



with $R-CH=CH-CH_2-Br$, wherein R represents H, alkyl, a substituted or unsubstituted phenyl, in an organic solvent for a sufficient amount of time to obtain a compound of formula V, and optionally comprising the additional step of converting the compound of formula V to a compound of formula I



14. The method according to claim 13, wherein the organic solvent is tetrahydrofuran.
15. The method according to claim 14, wherein the reaction is carried out with magnesium and ethyl bromide to affect the coupling.

Printed: 18-04-2012

CLMSPAMD

PCT/US 2010/025 378

2. Dec. 2011 13:57

Page White & Farrer

No. 3370 P. 13

PCT/US 2010/025 378 - 02-12-2011

REPLACEMENT SHEET

Docket No. 8966-00-WO-OC

16. The method according to claim 15, wherein the reaction is carried out at room temperature
17. The method according to claim 15, wherein the molar ratio of magnesium and ethyl bromide is about 2 to 1.
18. The method according to claim 16, wherein R is hydrogen.
19. The method according to claim 13, wherein the compound of formula V is reacted with trimethylsilane chloride in methanol to obtain a compound of formula I.
20. The method according to claim 19, wherein R is hydrogen.

FROM : BRIGARD Y CASTRO

PHONE NO. : 3802700

OCT. 29 2001 01:09PM P2

Brigard & Castro

SANTA FE DE BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We)

domiciliado(s) en

COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, a Delaware corporation, of 300 Park Avenue, New York, New York 10022, U. S. A.

Nombró(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.

de Santafé de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñanzas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

of Santafé de Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures; and in other actions or similar proceedings.

A este efecto, lo(s) facuto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, 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 el 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 demás facultades legales necesarias.

To that effect they are hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kind of documents, and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S. domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part, and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S. domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Orogado y firmado en

Granted and signed in New York, N.Y.

hoy de

de 2001
VICE PRESIDENT &
ASSOCIATE GENERAL COUNSEL
TRADEMARK

this OCT 29 2001 day of 2001

Firma

Signature

Nombre

Name

SCOTT E THOMPSON

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

On this OCT 29 day of of
personally appeared before me

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

VICE PRESIDENT &
ASSOCIATE GENERAL COUNSEL
TRADEMARK
COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of Delaware
under date of May 13, 1997

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Notario Público (sello)

Notary Public (Seal)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

COUNTY

ROSIE S. DIZON
Notary Public, State of New York
No. 31-494117
Qualified in New York County
Commission Expires Aug. 15, 2002

Hoy de de , compareció(eron)
ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

On this OCT 29 day of of
personally appeared before me

SCOTT E THOMPSON

who is(are) known to me and who I attest, executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Seal)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

ROSIE S. DIZON
Notary Public, State of New York
No. 31-494117
Qualified in New York County
Commission Expires Aug. 15, 2002

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

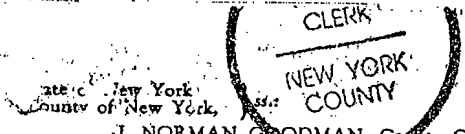
1. Country: **United States of America**
This public document
2. has been signed by **Norman Goodman**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York
6. the 30th day of October 2001
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-9786540B
9. Seal/Stamp
10. Signature



Aqil M. Qureshi
Special Deputy Secretary of State



252373 Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal, DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

Rosie S. Dizon

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 30 2001

FEE PAID \$3.00

Norman Goodman
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

APOSTILLE

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

1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Este documento público
2. ha sido firmado por **Norman Goodman**
3. actuando en capacidad de **Oficial del Condado**
4. lleva el sello/timbre del condado de **New York**

CERTIFICADO

5. en New York, New York
6. el 30 de Octubre de 2001
7. por Secretario de Estado Encargado Especial, Estado de New York
8. No. NYC-9786540B
9. Sello/Timbre
10. Firma
(Firma)
Aquil M. Qureshi
Secretario de Estado Encargado Especial

Estado de New York)
) ss.
Condado de New York)

252373

CERTIFICO POR MEDIO DE LA PRESENTE de acuerdo con la Ley
Ejecutiva del Estado de New York, que

Guyo nombre está suscrito al acta notarial, deposición, certificado de reconocimiento o prueba, era al momento de tomar el mismo NOTARIO PÚBLICO en y para el Estado de New York debidamente comisionado, juramentado y calificado para actuar como tal; que de acuerdo con la ley, una comisión o un certificado de este carácter oficial, con su firma autógrafa ha sido presentada en mi oficina; que al momento de tomar tal prueba, reconocimiento o juramento, estaba debidamente autorizado para tomar el mismo; que estoy bien familiarizado con la escritura de tal NOTARIO PÚBLICO o he comparado la firma en el instrumento anexo con la firma autógrafa depositada en mi oficina, y creo que tal firma es genuina.

30 de Octubre de 2001

TARIFA PAGADA \$3.00

Oficial del Condado y Oficial de la Corte Suprema, Condado de New York

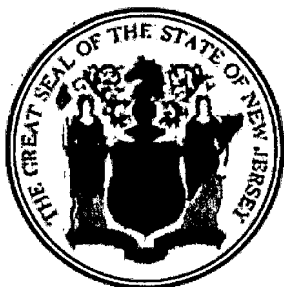
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
EMILY LANG
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
EMILY LANG, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 2ND DAY OF JULY 2012
7. BY: Andrew P Sidamon-Eristoff
State Treasurer
8. NO: A461447
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

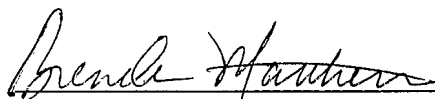


Certificate Number: 125338361

Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

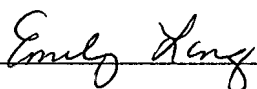
8966-00-CO-01-OC

I, Brenda Matthews, of COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, do hereby declare that the copy attached hereto is a true photocopy of the assignment of International Patent Application PCT/US2010/025378 filed February 25, 2010.



Brenda Matthews
Patent Administrator
Colgate-Palmolive Company

Subscribed and sworn to
Before me this 27 day
of June 2012

x 

EMILY LANG
NOTARY PUBLIC
STATE OF NEW JERSEY
MY COMMISSION EXPIRES NOV. 30, 2013

ASSIGNMENT

WHEREAS, I, Ravi Subramanyam (below referred to as ASSIGNORS), residing, respectively, as set forth hereinafter, have made an invention for which application for Letters Patent was filed in the United States Patent and Trademark Office as Application Serial No. PCT/US2010/025378, filed February 25, 2010, naming the ASSIGNOR(S) as inventor(s), and entitled SYNTHESIS OF MAGNOLOL AND ITS ANALOGUE COMPOUNDS; and

WHEREAS, Colgate-Palmolive Company, a corporation duly organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America and having its principal office and place of business at 300 Park Avenue, New York, New York 10022, and offices and place of business at 909 River Road, Piscataway, New Jersey 08855 (below referred to as "ASSIGNEE"), is desirous of obtaining the entire right, title and interest in and to the aforesaid invention and patent application and corresponding patent rights worldwide;

NOW, THEREFORE, in consideration of good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, ASSIGNOR(S), by these presents do sell, assign and transfer to ASSIGNEE, the full and exclusive right, title and interest in and to the aforesaid invention, the aforesaid Patent Application and all corresponding patent applications, all divisional, continuation, continuation-in-part, reissue, reexamination, and any additional patent applications which claim priority to the aforesaid Patent Application, and all Letters Patent or comparable rights issuing thereon in the United States and in all foreign countries, together with the right(s) of priority under the International Convention for the Protection of Industrial Property, Inter-American Convention Relating to Patents, Designs and Industrial Models, and any other international agreements to which the United States of America adheres, and the ASSIGNOR(S) hereby authorize and request the United States Commissioner of Patents and Trademarks and all foreign Patent Offices to issue all Letters Patent or comparable rights issuing on any application as aforesaid to ASSIGNEE, or to its successors, assigns or legal representatives;

ASSIGNOR(S) hereby covenant that ASSIGNOR(S) have full right to convey the entire interest herein assigned, and that ASSIGNOR(S) have not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith;

ASSIGNOR(S) agree to communicate to ASSIGNEE or to its successors, assigns or legal representatives any and all facts known to them or any of them respecting said invention, and without further remuneration to testify in any legal proceeding, sign all lawful papers, execute all divisional, continuation, continuation-in-part, reissue and reexamination applications, make all rightful oaths and generally do all lawful acts to aid ASSIGNEE or its successors, assigns or legal representatives to obtain and enforce proper patent protection for said invention in all countries and to enhance or perfect ASSIGNEE's title in and to the invention and patent rights therein.

ASSIGNOR(S) hereby authorize attorneys for ASSIGNEE to enter on this document any applicable serial numbers and filing dates after ASSIGNOR(S') execution of this document.

This Assignment is effective as of: February 25, 2010.
(date of filing)

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 23 day of

February 2010

Ravi Subramanyam
Ravi Subramanyam

Address: 18 Doyle Lane
Belle Mead, NJ 08502

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 23 day of February 2010 before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

Emily Lang
NOTARY PUBLIC

EMILY LANG
NOTARY PUBLIC
STATE OF NEW JERSEY
MY COMMISSION EXPIRES NOV. 30, 2013

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE, **Basi V. Subba Reddy and Jhillu S. Yadav** (below referred to as ASSIGNORS), residing, respectively, as set forth hereinafter, have made an invention for which application for Letters Patent was filed in the United States Patent and Trademark Office as Application Serial No. PCT/US2010/025378, filed February 25, 2010, naming the ASSIGNOR(S) as inventor(s), and entitled **SYNTHESIS OF MAGNOLOL AND ITS ANALOGUE COMPOUNDS**; and

WHEREAS, Indian Institute of Chemical Technology, having its principal office and place of business at Uppal Road, Hyderabad - 500 607, AP, India (below referred to as "ASSIGNEE"), is desirous of obtaining the entire right, title and interest in and to the aforesaid invention and patent application and corresponding patent rights worldwide;

NOW, THEREFORE, in consideration of good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, ASSIGNOR(S), by these presents do sell, assign and transfer to ASSIGNEE, the full and exclusive right, title and interest in and to the aforesaid invention, the aforesaid Patent Application and all corresponding patent applications, all divisional, continuation, continuation-in-part, reissue, reexamination, and any additional patent applications which claim priority to the aforesaid Patent Application, and all Letters Patent or comparable rights issuing thereon in the United States and in all foreign countries, together with the right(s) of priority under the International Convention for the Protection of Industrial Property, Inter-American Convention Relating to Patents, Designs and Industrial Models, and any other international agreements to which the United States of America adheres, and the ASSIGNOR(S) hereby authorize and request the United States Commissioner of Patents and Trademarks and all foreign Patent Offices to issue all Letters Patent or comparable rights issuing on any application as aforesaid to ASSIGNEE, or to its successors, assigns or legal representatives;

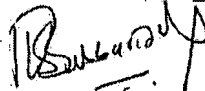
ASSIGNOR(S) hereby covenant that ASSIGNOR(S) have full right to convey the entire interest herein assigned, and that ASSIGNOR(S) have not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith;

ASSIGNOR(S) agree to communicate to ASSIGNEE or to its successors, assigns or legal representatives any and all facts known to them or any of them respecting said invention, and without further remuneration to testify in any legal proceeding, sign all lawful papers, execute all divisional, continuation, continuation-in-part, reissue and reexamination applications, make all rightful oaths and generally do all lawful acts to aid ASSIGNEE or its successors, assigns or legal representatives to obtain and enforce proper patent protection for said invention in all countries and to enhance or perfect ASSIGNEE's title in and to the invention and patent rights therein.

ASSIGNOR(S) hereby authorize attorneys for ASSIGNEE to enter on this document any applicable serial numbers and filing dates after ASSIGNOR(S') execution of this document.

This Assignment is effective as of: February 25, 2010.
(date of filing)

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal of this 9th day of Feb. 20 10



Basi V. Subba Reddy

Address: 301, Varsha Apartments
Bapujinagar, Nacharam, India

डॉ. बी. वी. सुब्बा रेड्डी
Dr. B. V. Subba Reddy

वैज्ञानिक / Scientist
रासायनिक विभाग / Division of Organic Chemistry
भारतीय रासायनिक प्रौद्योगिकी संस्थान
Indian Institute of Chemical Technology
हैदराबाद / Hyderabad - 500 607, A.P., भारत / India.

State of
County of

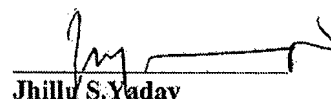
On this 9th day of February 2010 before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

ATTESTED

G. VIJAYA KUMAR, B.Sc., LL.B.
ADVOCATE & NOTARY
H.No: 1-5-38/88, Begole Road,
Kothapet, Hyderabad-00. A.P.

NOTARY PUBLIC

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal of this 9th day of February 20 10



Jhillu S. Yadav

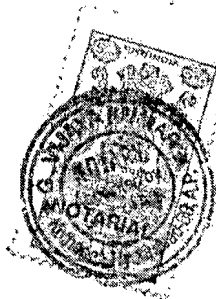
Address : Directors Quarter,
ICT Campus, Hyderabad,
India

डा. जे. एस. यादव / Dr. J.S. YADAV
निदेशक / DIRECTOR

भारतीय रासायनिक प्रौद्योगिकी संस्थान
Indian Institute of Chemical Technology
हैदराबाद / Hyderabad - 500007.

State of
County of

On this 9th day of Feb 20 10 before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.



NOTARY PUBLIC

(Sheet 2 of 2)

ATTESTED

G. VIJAYA KUMAR, B.Sc., LL.B.
ADVOCATE & NOTARY
H.No: 1-5-38/88, Begole Road,
Kothapet, Hyderabad-00. A.P.

TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL DEL DOCUMENTO DE CESIÓN A COLGATE-
PALMOLIVE COMPANY firmado por los cedentes y el cesionario.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público
ha sido firmado por EMILY LANG
3. actuando en capacidad de NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY
4. lleva el sello/timbre de EMILY LANG, NOTARIO

Certificado

5. en Trenton, New Jersey
6. el 02 de julio de 2012
7. por Andrew P. Sidamon-Eristoff, Tesorero de Estado
8. No. A461447
9. Sello/timbre

10. Firma

(Firma)

Hay un sello que dice:

EL GRAN SELLO DEL ESTADO DE NEW JERSEY

Certificado Número: 125338361

Verifique este sello en línea en

https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

8966-00-CO-01-OC

Yo, Brenda Matthews de COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, por la presente declaro que la copia anexa es una fotocopia verdadera de la cesión de la solicitud de patente de internacional No. PCT/US2010/025378 presentada el 25 de febrero de 2010.

(firma)
Brenda Matthews
Administradora de patentes
Colgate-Palmolive Company

Suscrito y jurado ante mí este 27 de junio de 2012.

(firma)

Hay un sello que dice:
EMILY LANG
Notario Público
Estado de New Jersey
Mi comisión vence el 30.Nov.2013

Hay un sello seco que dice:
EMILY LANG
Notario Público
New Jersey

CESIÓN

CONSIDERANDO QUE YO, **Ravi Subramanyam** (referido abajo como CEDENTE) residente respectivamente como se establece mas adelante, he hecho una invención para la cual se presentó una solicitud para Título de Patente en la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos bajo el serial No. PCT/US2010/025378 el 25 de febrero de 2010, nombrando a los Cedentes como inventores, y titulada SÍNTESIS DE MAGNOLOL Y SUS COMPUESTOS ANÁLOGOS; y

CONSIDERANDO QUE, Colgate-Palmolive Company, una corporación debidamente organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América y que tiene sus oficinas principales y lugar de operación en 300 Park Avenue, New York, New York 10022, y oficinas y sede de negocios en 909 River Road, Piscataway, New Jersey 08855 (referida abajo como el "CESIONARIO") desea obtener la totalidad del derecho, título e interés en y para la invención y solicitud de patente mencionada arriba y los correspondientes derechos de patente alrededor del mundo.

AHORA POR LO TANTO, en consideración de la consideración buena y valiosa, el recibo y la suficiencia de la cual se reconocen por medio de la presente, el (los) CEDENTE(S) por la presente vende, cede y transfiere al CESIONARIO el derecho total y exclusivo, título e interés en y para la invención arriba mencionada, la mencionada Solicitud de Patente de los Estados Unidos y todas las solicitudes de patente extranjeras correspondientes, todas las divisionales, continuaciones, continuación parcial, reemisiones, reexaminaciones y cualquier solicitud de Estados Unidos adicional, que reivindique la prioridad para la mencionada solicitud de Estados Unidos, y todos los Títulos de Patente o derechos comparables que se emitan a partir de esta en los Estados Unidos y en todos los países extranjeros, junto con el(los) derecho(s) de prioridad bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, Convención Interamericana con Relación a Patentes, Diseños y Modelos Industriales, y cualquier acuerdo internacional para el cual los Estados Unidos haga parte, y el(los) CEDENTE(S) por la presente autoriza y solicita al Comisionado de Patentes y Marcas de los Estados Unidos y todas las Oficinas de Patentes extranjeras a emitir todos los Títulos de Patentes o derechos comparables que se emitan sobre cualquier solicitud como se mencionó anteriormente al CESIONARIO, o sus sucesores, representantes legales y a quienes para tal efecto designe;

EL(LOS) CEDENTE(S), acuerda que el(los) CEDENTE(S) tiene pleno derecho para comunicar la totalidad del interés aquí cedido y que el(los) CEDENTE(S) no ha ejecutado y no ejecutará, ningún acuerdo en conflicto con el presente;

EL(LOS) CEDENTE(S) acuerda comunicar al CESIONARIO o a sus sucesores, representantes legales y a quienes para tal efecto designe, cualquiera y todos los hechos conocidos por ellos o por cualquiera de ellos respecto a dicha invención y sin remuneración adicional para testificar en cualquier proceso legal, firmar todos los papeles legales, ejecutar todas las solicitudes de divisional, continuación, continuación parcial, reemisión y reexaminación, hacer todos los juramentos correctos y en general, hacer todos los actos legales para ayudar al CESIONARIO o sus sucesores, representantes legales y a quienes para tal efecto designe, para obtener y hacer valer la protección de patente apropiada para dicha invención en todos los países y para mejorar o perfeccionar el derecho del CESIONARIO en y para la invención y derechos de patente de la misma.

EL(LOS) CEDENTE(S) por la presente autoriza a los abogados del CESIONARIO a ingresar en este documento cualquier número de serie aplicable y fechas de presentación después de la ejecución por parte del(los) CEDENTE(S) de este documento.

Esta Cesión es efectiva desde: Febrero 25, 2010
(fecha de presentación)

Expediente de abogado No. 8966-00-OC

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 23 de febrero de 2010.

(firma)

RAVI SUBRAMANYAM
18 Doyle Lane
Belle Mead, NJ 085202

Estado de New Jersey
Condado de Middlesex

El 23 de febrero de 2010, ante mí, un Notario Público en y para el Estado y Condado antes mencionados, compareció personalmente el arriba firmante, a mi saber la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

(firma)

NOTARIO PÚBLICO

Hay un sello que dice:
EMILY LANG
Notario Público
Estado de New Jersey
Mi comisión vence el 30.Nov.2013

CESIÓN

CONSIDERANDO QUE NOSOTROS, **Basi V. Subba Reddy y Jhillu S. Yadav** (referidos abajo como CEDENTES) residentes respectivamente como se establece mas adelante, hemos hecho una invención para la cual se presentó una solicitud para Título de Patente en la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos bajo el serial No. PCT/US2010/025378 el 25 de febrero de 2010, nombrando a los Cedentes como inventores, y titulada SÍNTESIS DE MAGNOLOL Y SUS COMPUESTOS ANÁLOGOS; y

CONSIDERANDO QUE, Colgate-Palmolive Company, una corporación debidamente organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América y que tiene sus oficinas principales y lugar de operación en 300 Park Avenue, New York, New York 10022, y oficinas y sede de negocios en 909 River Road, Piscataway, New Jersey 08855 (referida abajo como el "CESIONARIO") desea obtener la totalidad del derecho, título e interés en y para la invención y solicitud de patente mencionada arriba y los correspondientes derechos de patente alrededor del mundo.

AHORA POR LO TANTO, en consideración de la consideración buena y valiosa, el recibo y la suficiencia de la cual se reconocen por medio de la presente, el (los) CEDENTE(S) por la presente vende, cede y transfiere al CESIONARIO el derecho total y exclusivo, título e interés en y para la invención arriba mencionada, la mencionada Solicitud de Patente de los Estados Unidos y todas las solicitudes de patente extranjeras correspondientes, todas las divisionales, continuaciones, continuación parcial, reemisiones, reexaminaciones y cualquier solicitud de Estados Unidos adicional, que reivindique la prioridad para la mencionada solicitud de Estados Unidos, y todos los Títulos de Patente o derechos comparables que se emitan a partir de esta en los Estados Unidos y en todos los países extranjeros, junto con el(los) derecho(s) de prioridad bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, Convención Interamericana con Relación a Patentes, Diseños y Modelos Industriales, y cualquier acuerdo internacional para el cual los Estados Unidos haga parte, y el(los) CEDENTE(S) por la presente autoriza y solicita al Comisionado de Patentes y Marcas de los Estados Unidos y todas las Oficinas de Patentes extranjeras a emitir todos los Títulos de Patentes o derechos comparables que se emitan sobre cualquier solicitud como se mencionó anteriormente al CESIONARIO, o sus sucesores, representantes legales y a quienes para tal efecto designe;

EL(LOS) CEDENTE(S), acuerda que el(los) CEDENTE(S) tiene pleno derecho para comunicar la totalidad del interés aquí cedido y que el(los) CEDENTE(S) no ha ejecutado y no ejecutará, ningún acuerdo en conflicto con el presente;

EL(LOS) CEDENTE(S) acuerda comunicar al CESIONARIO o a sus sucesores, representantes legales y a quienes para tal efecto designe, cualquiera y todos los hechos conocidos por ellos o por cualquiera de ellos respecto a dicha invención y sin remuneración adicional para testificar en cualquier proceso legal, firmar todos los papeles legales, ejecutar todas las solicitudes de divisional, continuación, continuación parcial, reemisión y reexaminación, hacer todos los juramentos correctos y en general, hacer todos los actos legales para ayudar al CESIONARIO o sus sucesores, representantes legales y a quienes para tal efecto designe, para obtener y hacer valer la protección de patente apropiada para dicha invención en todos los países y para mejorar o perfeccionar el derecho del CESIONARIO en y para la invención y derechos de patente de la misma.

EL(LOS) CEDENTE(S) por la presente autoriza a los abogados del CESIONARIO a ingresar en este documento cualquier número de serie aplicable y fechas de presentación después de la ejecución por parte del(los) CEDENTE(S) de este documento.

Esta Cesión es efectiva desde: Febrero 25, 2010
(fecha de presentación)

Expediente de abogado No. 8966-00-OC

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 09 de febrero de 2010.

(firma)
BASI V. SUBBA REDDY
301, Varsha Apartments
Bapujinagar, Nacharam, India

Estado de
Condado de

El 09 de febrero de 2010, ante mí, un Notario Público en y para el Estado y Condado antes mencionados, compareció personalmente el arriba firmante, a mi saber la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

(firma)
NOTARIO PÚBLICO

Hay un sello que dice:
G. VIJAYA KUMAR
Abogado y Notario

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 09 de febrero de 2010.

(firma)
JHILLU S. YADAV
Directors Quarter
IICT Campus, Hyderabad, India

Estado de
Condado de

El 09 de febrero de 2010, ante mí, un Notario Público en y para el Estado y Condado antes mencionados, compareció personalmente el arriba firmante, a mi saber la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

(firma)
NOTARIO PÚBLICO

Hay un sello que dice:
G. VIJAYA KUMAR
Abogado y Notario

- / -

. Julio 5 de 2012 - 17:23:41

121655

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0040298	
				Bogotá D.C., Abril 24 de 2012 - 16:53:25	
RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.				NI 860.047.372	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	445891644	24/04/2012	43.222.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	300.000.00	300.000.00	
				\$300.000.00	
=====					
SON: **TRESCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-131460- -00000-0000 Fecha: 2012-08-03 16:59:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII Act. 411 PRESENTACION Folios: 54					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
, Abril 24 de 2012 - 16:53:38					



No. 12-131460- -00000-0000

Fecha: 2012-08-03 16:59:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐