

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO		
Modificación	0665946	08080004
Fecha (HAB)	2001-02-15	14 de 43
Trámite	de revisión	1 de 1000000
Dependencia	2220	División de Nuevas Creaciones

2396
2476

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E S D

Re P1 -GLAXO GROUP LIMITED -Solicitud de Patente de Invención para
"DERIVADOS DE ARIL CETONA COMO INHIBIDORES DE LA
TRANSCRIPTASA REVERSA" -Clase A 61 -Expediente numero 00-
065 946

1 Me refiero a mi memorial de 14 de Febrero de 2001

2 Anexas me permito presentar a usted nuevas páginas 33, 271, 273, 285, 290, 291, 295, 304, 307, 310, 317, 325, 328, 724, 747, 748, y 749 de la descripción que reemplaza las originalmente presentadas bajo los mismos numeros, en las cuales se han modificado las estructuras químicas en su forma de presentación con el fin de darles mayor nitidez

3 Llamo su atención al hecho de que las páginas 33, 271, 273, 285, 290, 291, 295, 304, 307, 310, 317, 325 y 328 no fueron presentadas junto con mi memorial arriba nombrado debido a un error involuntario y que las páginas 724, 747, 748 y 749 fueron presentadas junto con dicho memorial pero nuevamente son presentadas con el fin de dar mejor nitidez a las estructuras químicas que aparecen en ellas

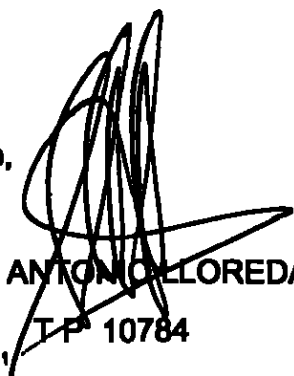
4 De otra parte, es importante aclarar al señor Examinador que la página 361 —la cual fue modificada y presentada junto con mi memorial de 14 de Febrero de 2001— fue modificada con el fin de colocar la estructura química correcta, la cual desde el inicio había sido incluida erróneamente

5 Finalmente llamo su atención al hecho de que las presentes modificaciones y aclaraciones son presentadas estando dentro del termino para dar respuesta al primer auto de forma

868
2397
2477

6. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad

Señor Superintendente,



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. 10784

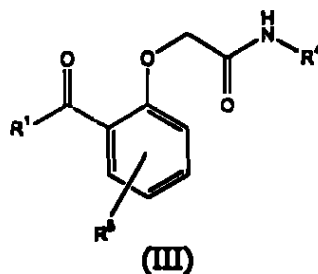
Código 231

859
2398
2478

R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NO₂, -NH₂, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, CF₃, o alcoxi, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos

Los compuestos preferidos de la fórmula (II) son aquellos en donde R¹ es anillo de 6 a 14 átomos de carbono el cual se substituye con halógeno, R² es hidrógeno, R³ y R⁴ forman un heterociclo el cual se puede substituir opcionalmente con anillo de 6 a 14 átomos de carbono, el cual se puede substituir opcionalmente con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y -NO₂, y R⁵ es halógeno, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo

Un aspecto adicional de la presente invencion caracteriza los compuestos de la fórmula (III)



270
2399
2479

Siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general III, se obtuvo un rendimiento del 22% del 112 como un sólido ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 4.7 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.42-7.6 (m, 2-), 8.06 (s, 1H)

Paso D

10 Esta reacción funcionó de acuerdo al procedimiento general IV usando el 112 (0.14 g, 0.43 mmol), 4OBT (0.06 g, 0.43 mmol), 5-
15 2-mercapto-1,2,4-triazol (0.06 g, 0.43 mmol), EDAC (0.08 g, 0.43 mmol) y trietilamina (0.12 mL, 0.86 mmol)
20 Se obtuvo un rendimiento del 23% del 109 después de la purificación por cromatografía de columna preparativa sobre gel de sílice con 5% de tetano. en cloruro de metileno ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 4.8 (s, 2H), 7.1-7.3 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 9.8 (s, 1H), 13 (s, 1H)

Ejemplo 48

87
2400
2480

Una mezcla del 114 (1 g, 4.49 mmol) bromoacetato de etilo (0.5 mL, 4.49 mmol) y carbonato de potasio (3.17 g, 22.45 mmol) se agitó en acetona (50 mL) por 24 h. A esta se
5 adicionó NaOH 1N hasta que el sólido se disolvió. Esta solución de NaOH se extrajo una vez con acetato de etilo y luego se acidificó con HCl 1N. Seguida por la extracción con acetato de etilo. Después del secado (MgSO_4) y
10 eliminación del solvente in vacuo, el producto crudo se volvió a cristalizar con hexano/acetato de etilo. El compuesto 115 se colectó (1g, 79%) como un sólido blanco. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 4.8 (s, 2H), 6.7 (m, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (d,
15 1H), 7.5 (m, 1H), 7.6 (d, 1H), 8.1 (s, 1H), 13.1 (br s, 1H).

Paso C

20 Siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general IV usando 5-indazol, se obtuvo un rendimiento del 61% de 113 como un sólido. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 4.8 (s, 2H), 6.8 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.3-7.7 (m, 5H), 8.06
25 (s, 1H), 8.1 (s, 2H), 10 (s, 1H), 13 (s, 1H).

El ácido 49 (0.1 g, 0.3 mmol) se convirtió al cloruro ácido por la reacción con cloruro de oxalilo (0.1 mL, 0.8 mmol) en diclorometano (5 mL) y 1 gota de DMF (Aldrich, Sure Seal). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. El solvente se eliminó in vacuo. El compuesto del título se preparó por la adición del cloruro ácido a la 6-amino-2-oxaloxalina (0.045 g, 0.3 mmol, preparado por el método de Case, F. H. and Brennan, J. A. JCS 1959, 8, 6297) y bicarbonato de sodio (0.2 g, 2.2 mmol) en acetona (10 mL) y agua (1 mL) por el procedimiento general VI. El producto se aisló por cromatografía sobre gel de sílice eluido con cloroformo/metanol (95/5, v/v) en un rendimiento del 15%. MS (ES(+)) $m+1/z$ 454. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.78 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.6 (m, 3H), 7.15 (m, 2H), 4.79 (s, 2H).

Ejemplo 59

10

a reflujo por 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en HCl 2N frío (300 mL). La capa de éter dietílico se separó y se desechó. La capa acuosa se hizo básica por la adición de 50% de NaOH ac y se extrajo con éter (4 x 300 mL). Los extractos de éter combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron para dar un sólido café. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluido con acetato de etilo/hexano 3/1, para dar 10.9 g, en un rendimiento de 40%. MS (ES⁺) m/z 248.0 (M+1, 85%), 270 (M+23, 45%), ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.64 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.41-7.47 (m, 3H), 6.91 (d, 1H), 3.63 (s, 3H).

Paso B

La 1-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-piridinil)metanona (125 mg, 0.505 mmol) se disolvió en diclorometano (5 mL) y se enfrió a -78°C en un baño de acetona/hielo seco. Se proporcionó una atmósfera de nitrógeno. Se adicionó por goteo tribromuro de boro (1M en CHCl₃, 2 mL, 2 mmol) y el frasco se calentó a

temperatura ambiente durante la noche. Se
adicionó por goteo agua (5 mL), y los contenidos
del frasco se lavaron una vez con agua, una vez
con salmuera, se seco sobre sulfato de sodio, y
5 los solventes se eliminaron in vacuo. La muestra
cruda se disolvió en DMF (5 mL). Se adicionaron
2-bromo-N-fenil acetamida (113 mg, 0.532 mmol,
la cual se puede preparar por el método de
Voon, W et al, J Med Chem, 1987, 30, 20-
10 24) y carbonato de potasio (73.5 mg, 0.532
mmol). Después de 64 h los contenidos del frasco
se vertieron en agua helada (50 mL) y el
precipitado se filtró. El producto se purificó
por cromatografía sobre gel de sílice usando un
sistema de cromatografía instantánea Biotage,
eluyendo con hexano/acetato de etilo (3:1) para
obtener 15.5 mg (42.3 mmol, rendimiento de 8.4%
sobre dos pasos). MS (ES(+)) m/z 367. ¹H NMR
(CDCl₃, 300 MHz) δ 9.38 (s, 1H), 8.60 (d, 1H),
20 8.20 (d, 1H), 7.93 (td, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.47
(m, 2H), 7.33 (t, 2H).

Ejemplo 63

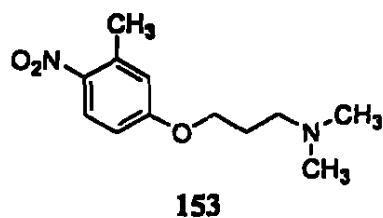
22

almohadilla de celite y los solventes se
eliminaron bajo presión reducida para dar el 140
como un aceite naranja (6 0 g, 98%) ^1H NMR
(CDCl_3 , 300 MHz) δ 1 84 (m, 4H), 1 98 (ddd, 2H),
5 2 19 (s, 3H), 2 42 (m, 6H), 3 28 (br s, 1H),
3 98 (t, 2H), 6 84 (m, 3H)

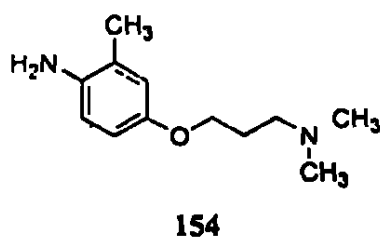
Ejemplo C

Se utilizaron ácido carboxílico 105 (1 0
g, 3 9 mmol), amina 140 (1 22 g, 3 9 mmol), HOBT
(0 25 g, 3 9 mmol), EDAC (0 9 g, 4 7 mmol)
y N,N -dimetilacetamida (1 3 mL 3 9 mmol) y DMF (50 mL) de
acuerdo al procedimiento general IV El producto
se purificó por cromatografía instantánea usando
95 5 de cloroformo/metanol como eluyente para
proporcionar el 138 como un aceite naranja (0 84
g, 36%) ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2 07 (s, 3H),
2 11 (m, 6H), 2 30 (ddd, 2H), 3 22 (m, 4H), 4 01
(t, 2H), 4 63 (s, 2H), 6 65 (m, 2H), 7 01-7 55
(m, 6H), 7 79 (dd, 2H), 7 98 (s, 1H), 8 13 (s,

Ejemplo 65

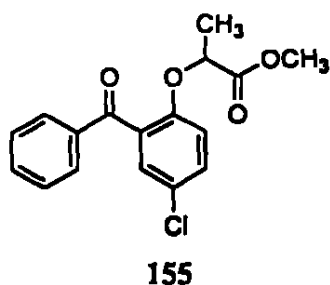


5 Paso B



10

Paso C

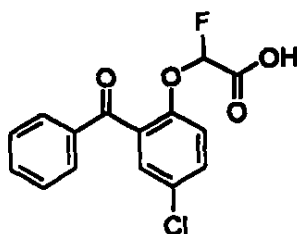


Se mezcla de 5-bromo-2-nitrobenzofenona (25 g, 107.4 mmol), 2-bromopropionato de metilo, K_2CO_3 (23.0 g, 1.61 mmol) y acetona (250 mL) se usó de acuerdo al procedimiento general II para producir el 155 como un aceite amarillo (32.0 g, 94%) 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.22 (d, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.62 (q, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.22-7.61 (m, 5H)

solventes se eliminaron bajo presión reducida para producir el 158 como un aceite (7.0 g, 77%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.22 (t, 3H), 4.17 (q, 2H), 5.66 (d, 1H), 5.87 (d, 1H), 7.19-5.82 (m, 8H)

Paso B

10



159

15 Se utilizaron éster 158, agua, y etanol. Se usó NaOH de acuerdo al procedimiento general III, excepto que el hidróxido de sodio (5 mL de una solución acuosa 5N) se usó en lugar de hidróxido de litio. Los solventes eliminaron bajo presión reducida para producir el 159 como cristales blancos (5.4 g, 84%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.85 (d, 1H), 6.05 (d, 1H), 7.89 (m, 8H).

20

por 3 n Luego la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para producir el 162 como un aceite naranja (0.80 g, 58%) ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.91 (ddd, 2H), 2.27 (s, 6H), 3.16 (t, 2H), 3.47 (br s, 2H), 3.68 (br s, 2H), 6.54 (dd, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H), 8.27 (s, 1H)

Case C

Se utilizaron ácido carboxílico 105, amina 162, EDAC, HOBT y DMF de acuerdo al procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95.5 de diclorometano/metanol como eluyente para producir el 160 como cristales blancos (0.24 g, 14%) ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.05 (ddd, 2H), 2.48 (s, 6H), 2.96 (t, 2H), 3.20 (br s, 2H), 3.62 (s, 2H), 5.22 (s, 1H), 6.96-8.20 (m, 11H), 9.00 (s, 1H)

Ejemplo 72

Se utilizaron éter 171 (4.0 g, 12.5 mmol), THF (25 mL), agua (12 mL), EtOH (12 mL) y LiOH (1.32 g, 31.5 mmol) de acuerdo al procedimiento general III. El tratamiento del
 5 gel amarillo resultante con éter proporcionó el 172 (1.09 g, 29%) como un sólido amarillo pálido. El producto se usó en la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.85 (d, J = 2 Hz, 1H),
 10 8.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.47 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H).

Paso C

15

Se utilizaron ácido carboxílico 172 (0.34 g, 0.34 mmol), amina 399 (0.076 g, 0.34 mmol), HOBT (0.046 g, 0.34 mmol), EDAC (0.19 g, 0.34 mmol), Et₃N (0.1 mL, 0.68 mmol) y DMF
 20 anhidro (5 mL) de acuerdo al procedimiento general IV. El tratamiento del aceite resultante con éter dietílico proporcionó el 170 (0.036 g, 2.9%) como un sólido amarillo pálido. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J =

25

sólido amarillo ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (s, 1H), 7.34 (m, 9H), 6.96 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 5.65 (s, 2H)

5 Paso E

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, condensador a reflujo y nitrógeno a demanda se adicionaron el fenol 180 g, 0.32 mmol), acetona (7 mL), K_2CO_3 (0.22 g, 1.6 mmol) y 2'-cloroacetanilida (0.058 g, 0.34 mmol). La reacción se dejó agitar a reflujo por 18-24 h, después del cual se vertió en un embudo de separación que contiene agua y acetato de etilo. Los orgánicos se colectaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto resultante se purificó por cromatografía instantánea usando 3:1 hexanos/acetato de etilo a 2:1 hexanos/acetato de etilo como un gradiente de solvente para proporcionar el 176 (0.077 g, 54%) como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.17 (s, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.39 (m, 1H), 6.94 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.71 (s, 2H). MS(ES) 445 (M^+), 446 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, un embudo de adición y nitrógeno a demanda, 1-metilimidazol (2.0 g, 24.4 mmol) se disolvió en éter dietílico (50 mL) y se enfrió a -78°C por medio de un baño de acetona/hielo seco. Se adicionó por goteo N-butillitio (15 mL de una solución 1.6 M en hexanos, 24.4 mmol) y la reacción se dejó agitar por 30 min a -78°C . Se adicionó la amida 183 (5.1 g, 22.2 mmol) como un sólido que mantiene la temperatura de reacción a -78°C . Cuando se juzgó estar completa, la reacción se enfrió por la adición por goteo de agua y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se colectaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto resultante se purificó por cromatografía instantánea usando 1:1 hexanos/acetato de etilo para proporcionar el 184 (3.3 g, 55%). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.60 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 3, 9$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.73 (s, 3H).

Paso D

25

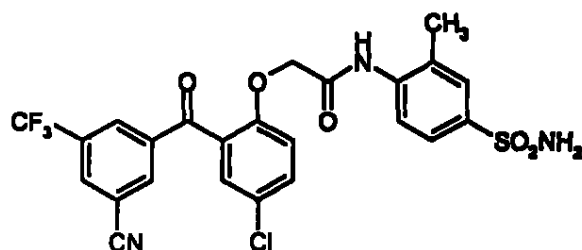
2411 2491

6 64 (d, 1H), 5 74 (bs, 2H), 2 44 (s, 6H), 2 04 (s, 3H)

330 =

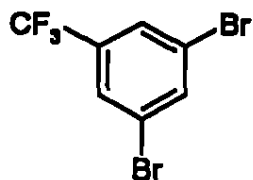
Se utilizaron ácido 71 (0 222 g, 0 59 mmol), cloruro de oxalilo (0 32 mL de una solución 2 M en CH_2Cl 0 65 mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_3Cl 7mL) de acuerdo al procedimiento general V El cloruro ácido resultante, anilina 632 (0 12g, 0 56mmol), NaHCO_3 (248 mg, 3 0 mmol), acetona (7 mL) y agua (1 mL) de acuerdo al procedimiento general VI El residuo resultante se trató con Et_2O y se filtró para producir el 628 (0 142 g, 42%) como un sólido blanco MS (ES+) m/z 572 (M^+) ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9 37 (s, 1H), 7 96 (dd 1H), 7 83 (m, 2H), 7 73 (d, 1H), 7 62 (dd, 1H), 7 50 (m, 3H), 7 19 (d, 1H), 4 78 (s, 2H), 2 53 (s, 6H), 2 17 (s, 3H)

Ejemplo 258.



658

Paso A



659

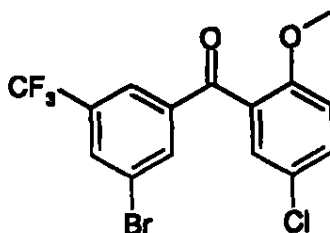
10

A una solución de bromuro de cobre (II) (5.36 g, 24 mmol) en acetonitrilo (100 ml) a 0°C se le agregó nitrito de t-butilo (3.8 ml, 32 mmol) por goteo, y luego se agregó por goteo 3-amino-5-bromobenzotrifluoruro (5 g, 21 mmol). La mezcla se agitó a 0°C por 15 h, luego a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla se concentró entonces a la mitad de su volumen original in vacuo, y luego se vertió en HCl 1N (120 ml). Esta mezcla se extrajo con éter (100 ml). La capa orgánica se lavó con HCl 1N, se secó (Na2SO4) se filtró, se concentró in vacuo. (Nota: el producto es absolutamente volátil, y no se

deberá exponer a alto vacío por periodos de tiempo prolongados) para dar 659 como un aceite cafe (5.12 g), el cual se utilizó sin purificación adicional ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.82 (s, 1H), 7.67 (s, 2H)

Sección B

1

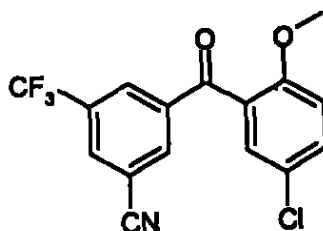


660

Se trataron de acuerdo con el procedimiento general resumido en la Parte A del Ejemplo 2, 659 (5.12 g), N-metil-N-metoxi-2-metoxi-5-clorobenzamida (3.6 g, 16.8 mmol), y n-butil litio (8.76 ml de solución 2.7 M en heptano), para proporcionar 660 (3.36 g), el cual se utilizó sin purificación adicional ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 3.66 (s, 3H)

25

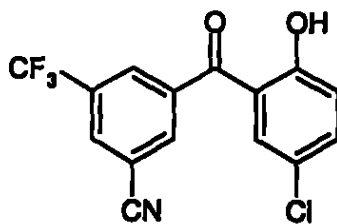
Sección C



661

Se utilizaron de acuerdo con el Procedimiento General A, 660 (3.36 g, 8.55 mmol), cianuro de sodio (8.38 mg, 17 mmol), yoduro de cobre (I) (325 mg, 1.7 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (987 mg, 0.86 mmol) para dar 661 (1.35 g) después de la purificación con gel de sílice (10% de acetato de etilo/hexanos). H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.19 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.94 (1H), 3.65 (s, 3H).

Sección D



662

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

2415 2495

Folio 1785

Radicación no 00- 85946

Concepto Técnico no 1287 Clasificación Internacional de Patentes. A 61 K 31/165

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e)
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.28-b)
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.28-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c)
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen (Art 28- h)
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i)
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-j)
- SI ☒ NO ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.

CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

SI ☒ NO ☐

OBSERVACIONES Y OTROS SI ☒ NO ☐

- Anexa copia en la cual la administración certifica la presentación de la solicitud reivindicando prioridad Folios admitidos el 3 de enero de 2001
- Presenta traducción del capítulo reivindicatorio Folios admitidos el 3 de enero de 2001
- Presenta carta que justifica la representación legal Folios 889-893
- Presenta el formulario de corrección modificando el título de la invención Folios 894 y 899
- Presenta los dibujos corregidos y el arte final para efectos de publicación Folio 1735

EXAMINADOR TÉCNICO
202044

Bogotá D C , Septiembre 9 de 2002

Carrera 13 No 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D C. - Colombia



FOLIO 2416

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado(a)

REFERENCIA.	Radicación No	00-85948
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No	2095
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, a los 79 dic. 2020


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202044

526

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
CONSULTA DE ACTUACIONES DE NUEVAS CREACIONES
Miércoles 4 de Octubre de 2006

2247
2497

Cerrar Ventana							
No.	Radicación	Evento	Actuación	Fecha	Sistema	Folios	Persona
1	0-85946 0 0	REGISTRO/DEPOSITO/CO	SOLICITUD	01/09/2000	TRAMITES	1	LLORED A JOSE ANTONIO
2	0-85946 0 1	REGISTRO/DEPOSITO/CO	PRESENTACION	01/09/2000	TRAMITES	860	LLORED A JOSE A
3	0-85946 0 0	REGISTRO/DEPOSITO/CO	REQUERIMIENTO	21/11/2000	RUTA	0	adpa9
4	0-85946 0 0	REGISTRO/DEPOSITO/CO	REQUERIMIENTO	21/11/2000	PATENTES	0	adpa9
5	0-85946 0 2	REGISTRO/DEPOSITO/CO	COMPLEMENTO DE INFORMACION	29/11/2000	TRAMITES	775	LLORED A JOSE A
6	0-85946 0 3	REGISTRO/DEPOSITO/CO	SOLICITUD PRORROGA	03/01/2001	TRAMITES	2	LLORED A JOSE A
7	0-85946 0 4	REGISTRO/DEPOSITO/CO	REPUESTA A REQUERIMIENTO DE INFORMACION	14/02/2001	TRAMITES	859	LLORED A JOSE A
8	0-85946 0 5	REGISTRO/DEPOSITO/CO	REPUESTA A REQUERIMIENTO DE INFORMACION	15/02/2001	TRAMITES	19	LLORED A JOSE A
9	0-85946 0 0	REGISTRO/DEPOSITO/CO	PARA PUBLICAR PATENTES	19/12/2002	RUTA	0	adpa9
10	0-85946 0 0	REGISTRO/DEPOSITO/CO	ORDEN DE PUBLICACION	19/12/2002	PATENTES	0	adpa9
11	0-85946 0 6	REGISTRO/DEPOSITO/CO	PETICION DE EXAMEN	29/08/2003	TRAMITES	2	LLORED A JOSE A
12	0-85946 0 9	REGISTRO/DEPOSITO/CO	IMPULSO PROCESAL	20/12/2005	TRAMITES	1	ALICIA LLORED A RICAURTE

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 00-65946

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 526, DE

FECHA 31 DE MARZO DE 2003, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL 01 DE JULIO DE 2003

NOTA Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud calga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS

 SI _____

NO ____ **X** ____

2249
2499

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá, D C 22 de febrero de 2007

Apoderado Alicia Lloreda Ricaurte

Oficio 3098

REFERENCIA. Radicación N° 00-65946

Trámite	002
Evento	001
Actuación	430
Folios	

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica

1 DEL ARTÍCULO 46

Artículo 46 De ser necesario, a efectos del examen de patentabilidad y a requenimiento de la oficina nacional competente, el solicitante proporcionará, en un plazo que no excederá de 3 meses, uno o más de los siguientes documentos relativos a una o más de las solicitudes extranjeras referidas total o parcialmente a la misma invención que se examina

- a) copia de la solicitud extranjera,
- b) copia de los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a esa solicitud extranjera,
- c) copia de la patente u otro título de protección que se hubiese concedido con base en esa solicitud extranjera,
- d) copia de cualquier resolución o fallo por el cual se hubiese rechazado o denegado la solicitud extranjera, o

e) copia de cualquier resolución fall por el cual se hubiese anulado o invalidado la patente u otro título de protección concedido con base en la solicitud extranjera

Si el solicitante no presentara los documentos requeridos dentro del plazo señalado en el presente artículo la oficina nacional competente denegará la patente

2 DE LA SOLICITUD EUROPEA

El solicitante presentó una solicitud europea de patente que corresponde a la misma solicitud colombiana y donde se reivindica prioridad del mismo documento citado para Colombia. Dicha solicitud europea corresponde a la publicación EP1710238 publicada el 10 de noviembre 2006. Dicha solicitud fue tramitada y se procedió a su examen al respecto de lo cual existen documentos relativos al informe de búsqueda y resultado del examen

3 DE LA SOLICITUD DE LA OFICINA

A efectos del examen de patentabilidad y como requerimiento de esta oficina, el solicitante deberá proporcionar, en un plazo que no excederá de 3 meses, los siguientes documentos relativos a la solicitud extranjera correspondiente a la misma invención que se examina y tales documentos son los que a continuación se enumeran

1- JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY WASHINGTON, año 1995, vol 38, no 10, pages 1657-1665, P G WYATT ET AL

2- JOURNAL MED CHEM (año 1985), vol 28, n°(6), pages 699-707, SUGASAWA, TSUTOMU ET AL "1-Azacycloalkyl-1,4-benzodiazepin-2-ones with antianxiety- antidepressant actions"

3- JUSTUS LIEBIGS ANN CHEM Año 1968, pages 712, 73-8, CAPUANO, LILLY ET AL "Darstellung von alpha-Ä2- alkoxycarbonyl-anilinoU- und alpha-A2-AcylanilinoU-carbonsureamiden"

2251
2501

4- SCI PHARM, BRANDL, E "Penicillin reacti ns 1 Behavior towards penicillinase", año 1971, vol 39, N° (4), pages 267-92

En cumplimiento del artículo 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe proporcionar éstos documentos, en un plazo que no excederá de tres meses, a partir a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. Si el solicitante no presentara los documentos requeridos dentro del plazo señalado, la oficina nacional competente denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforma a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la circular única N° 10 de 2001.



ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 08 MAR. 2007

CONCEPTO TÉCNICO N° 359	EXAMINADOR TÉCNICO Código 20212
--------------------------------	---------------------------------

2252
2502

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá, D C , 23 de febrero de 2007

Apoderado Alicia Lloreda Ricaurte

Oficio 3096

REFERENCIA. Radicación No 00-65946
Tramite 002
Evento 001
Actuación 430
Follos

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

1 Documentos estudiados

- ◆Capítulo descriptivo, folios 1655 a 2338,
- ◆Capítulo reivindicativo modificado, 2339 a 2394,
- ◆1° examen de forma, folio 864 y 865,
- ◆Respuesta técnica al primer examen de forma, folios 1635 a 1642,
- ◆Solicitud de la cual se reivindica prioridad, folios 870 a 1634,
- ◆2° examen de forma folio 2415,
- ◆Solicitud del examen de patentabilidad, follos

2 Objeto de la Invención

La presente solicitud cuyo título es "DERIVADOS DE ARIL CETONAS COMO INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA"

El objeto de la solicitud son derivados de 3-(2-alcanoilfenil)propanamida, 2-[(2-alcanoilfenil)amino]acetamida, 3-(2-arilolifenil)propanamida, 2-[(2-arilolifenil)amino]acetamida, 2-(2-alcanoilfenoxi)acetamida, 2-(2-arilolifenoxi)acetamida, 3-(2-heterocicloilfenil)propanamida, 2-[(2-heterocicloilfenil)amino]acetamida, 3-(2-heterocicloilfenil)propanamida, 2-[(2-heterocicloilfenil)amino]acetamida, 2-(2-heterocicloilfenoxi)acetamida, 2-(2-heterocicloilfenoxi)acetamida

El objeto de la invención se puede clasificar según la clasificación Internacional como A61K 31/165

Claridad

En el artículo 30 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina se establece *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*

En las reivindicaciones después de que se reivindica los compuestos a proteger se adiciona la frase *"o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo"*, es una frase vaga, ya que con esos términos no delimitan perfectamente de la invención, lo cual es inaceptable en las reivindicaciones

-La reivindicación 34 no es clara, puesto que el encabezado no es congruente con el resto del texto de la reivindicación, se refiere a un compuesto y se caracteriza por el uso, cuando lo correcto es caracterizar un compuesto, por su fórmula estructural o su nombre químico

Excepciones de Patentabilidad

El artículo 20 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece en su inciso d) que no serán patentables *"los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales"*

Las reivindicaciones 24 a 30, reclaman un método para tratamiento del cuerpo humano o animal, por lo tanto están inmersas bajo el alcance del artículo 20 de la Decisión 486

Determinación del estado de la técnica

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión establece *"El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida"*

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de

presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40 "

No	Documento No	Título	Fecha de Publicación
D1	US4 207 234	4-unsubttuted azetidinone denvatives an process for preparation thereof	10-Jun-1980
D2	US4 883 815	Hydrocinnamic acid derivatives	28-nov-1989
D3	FR1 552 793	Phénoxy acétamides basiques et leur préparation	10-ene-1969

Evaluación de los requisitos de patentabilidad

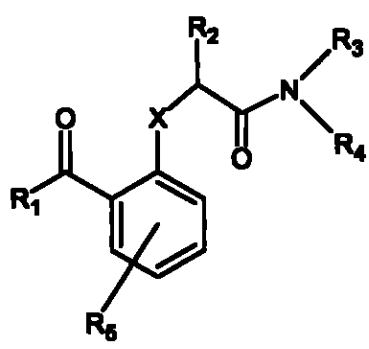
El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial "*

En cumplimiento de este artículo, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio

Evaluación de la Novedad

El Art 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica " "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida"*

La solicitud en estudio reclama como nuevo un compuesto mediante una fórmula Markush (I)



-La antenondad D1 describe compuestos que caen dentro del alcance de las reivindicaciones de la solicitud en estudio, tal como los compuestos específicos del ejemplos 161, 171, 172, 187, 190, tal como lo se reclama en la solicitud en estudio, con la formula Markush (I) los compuestos específicos destruyen categóricamente la novedad, por se considera que los compuestos de la fórmula (I) son una generalización de los compuestos conocidos

-La antenondad D2 describe compuestos que caen dentro del alcance de la fórmula general (I) de la solicitud en estudio, especialmente el compuesto específico del ejemplo 27, de tal manera que lo reivindicado en la solicitud en estudio con la formula Markush, la antenondad lo enseña como una solución técnica específica, por lo tanto "las compuestos de fórmula (I)" que se reclama como nuevos en la solicitud en estudio se encuentra materializado específicamente en la antenondad D2

-La antenondad D3 describe derivados de fenoxi acetamidas, especialmente los ejemplos 45 a 60, los cuales son reclamados por la solicitud en estudio como nuevos, ya que caen dentro del alcance de los compuestos reivindicados mediante la fórmula Markush (I) Se puede ver que dichos ejemplos destruye categóricamente la novedad la solicitud en estudio

No	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que afecta
D1	US4 207234	1 A 34	Novedad
D2	US4 883 815	1 A 34	Novedad
D3	FR1 552 793	1 A 34	Novedad

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

2256
2506

Notifíquese conforme a lo dispuesto en el numeral 5 2, literal e), del capítulo 5° del título 1° de la Circular Unica n° 10 de 2001

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 08 MAR 2007

CONCEPTO TÉCNICO No. 360	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202012
--------------------------	----------------------------------

27

2507

DT

United States Patent [19]

Kamiya et al. Best Available Copy

[11] 4,207,234

[45] Jun. 10, 1980

[34] 4-UNSUBSTITUTED AZETIDINONE
DERIVATIVES AND PROCESS FOR
PREPARATION THEREOF

[75] Inventors: Takeshi Kamiya, Saito; Yoshitsugu
Saito, Takarazuka; Masaoaki
Hoshimatsu, Toyonaka, Osaka;
Nakaguchi Teruo Oka, both of Osaka;
Yoshiaki Shinkawa, Takatsuki; Takao
Takaya, Sakai; Tadashi Komori,
Takatsuki; Tadamasa Teraji,
Toyonaka; Keiji Hama, Kyoto;
Hisashi Takasugi, Osaka, all of Japan

[73] Assignee: Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.,
Osaka, Japan

[21] Appl. No. 888,375

[22] Filed Dec. 7, 1977

Related U.S. Application Data

[63] Continuation-in-part of Ser. No. 694,891, Jun. 10, 1976,
abandoned, which is a continuation-in-part of Ser. No.
593,668, Jul. 7, 1975, abandoned.

[51] Int. Cl.² ... C07D 205/08; C07D 403/12;
C07D 401/12, C07D 409/12

[52] U.S. Cl. ... 260/239 A; 260/245.4;
260/330.3; 260/347.3; 260/345.7 R, 542/416;
542/435; 544/111, 544/276; 544/312, 546/275

[58] Field of Search ... 260/239 AL

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

2,923,977 12/1975 Aoki et al. 193/80 R

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

2529941 4/1976 Fed. Rep. of Germany ... 260/239 AL

OTHER PUBLICATIONS

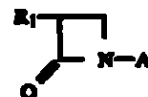
Hosoda et al., Chem. Abs., 87, 100673m (1977).

Primary Examiner—Mark L. Berch

Attorney, Agent, or Firm—Dayton R. Stemple, Jr

[57] ABSTRACT

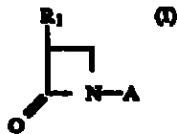
New antimicrobial azetidinone derivatives and their salt
of the formula.



wherein R₁ is amino or acylamino, and A is selected
from a variety of groups.

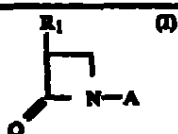
4 Claims, No Drawings

-continued



Example	R ₁	A	mp(°C.) (dec.)
160		"	130-134
161		"	135-137
162		"	127-130
163		"	(sodium salt) 183-188
164		"	(sodium salt) 192-197
165		"	165-169
166		"	118-123
167		"	149-154
168		"	107-111

-continued



Example	R ₁	A	mp (°C) (dec.)
169		-	191-193
170		-	191-193
171		-	125-130
172		-	134-139
173		-	125-130
174		-	143-148

EXAMPLE 175

2-[4-(3-(4-Nitrophenylthio)propoxy)phenyl]acetic acid (260 mg.) and thionyl chloride (300 mg.) were dissolved in chloroform (10 ml.), and the solution was heated for 2 hrs. under reflux. The chloroform and the excess of the thionyl chloride were distilled off from the reaction mixture under reduced pressure, and the residue obtained was dissolved in acetone (1 ml.). The acetone solution was added dropwise to a solution of 3-aminolactacillanic acid (180 mg.), sodium bicarbonate (160 mg.), water (5 ml.) and acetone (5 ml.) under cooling at 0° to 5° C., and then the reaction mixture was stirred for 45 minutes at the same temperature. The acetone was distilled off from the reaction mixture under reduced pressure, and into the residue obtained was poured ethyl acetate (40 ml.), and then the solution

was adjusted to pH 1 with 10% hydrochloric acid. The ethyl acetate layer was separated out, and the remaining aqueous layer was extracted with ethyl acetate (20 ml.). The ethyl acetate layers were combined, washed with a sodium chloride aqueous solution and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was distilled off from the solution to give crystals of 3-[2-[4-(3-(4-nitrophenylthio)propoxy)phenyl]acetamido]lactacillanic acid (400 mg.). Mp 142° to 146° C. (dec.).

EXAMPLE 176

A dried tetrahydrofuran solution (10 ml.) containing 2-[2-(2-naphthoxy)acetamido]oxy]-2-phenylacetic acid (351 mg.) and triethylamine (101 mg.) was cooled to -10° C., and to the solution was added dropwise a dried tetrahydrofuran solution (5 ml.) containing pival-

-continued

Example	R ₁	A	mp (°C.) (dec.)
187		-	141-144

EXAMPLE 188

2-Methyl-5,6-dihydro-1,4-oxathin-3-carboxylic acid (0.320 g.) was dissolved in chloroform (10 ml.). To the solution was added a dried methylene chloride solution (5 ml.) containing thionyl chloride (7 ml.), and the mixture was heated for 4 hrs. under reflux, and then concentrated to give a solution of an acid chloride of a 2-methyl-5,6-dihydro-1,4-oxathin-3-carboxylic acid. On the other hand, 3-aminolactacillanic acid (0.236 g.) was suspended in dried methylene chloride (20 ml.), and N,O-bis(trimethylsilyl)acetamide (1.50 g.) was added to the suspension, and then the mixture was stirred for 4 hrs. at ambient temperature. To the solution obtained was added dropwise the acid chloride solution prepared above under cooling to -5° to 0° C., and the mixture was stirred for 2 hrs. at the same temperature, and further stirred for 50 hrs. at ambient temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give a residue. Ethyl acetate and a sodium bicarbonate aqueous solution were poured into the residue and the mixture was stirred enough, whereafter the aqueous layer was separated out. The aqueous layer was washed with ether, and adjusted to pH 1 to 2 with diluted hydrochloric acid, and then the solution was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was distilled off from the solution to give a powder. Hot ethyl acetate (5 ml.) was added to the powder, and an insoluble material in the mixture was collected by filtration to give crude 3-(2-methyl-5,6-dihydro-1,4-oxathin-3-carboxylamino)lactacillanic acid (240 mg.). This product was recrystallized from acetone to give the purified object compound (172 mg.). Mp 172.5° to 173.0° C. (dec.).

EXAMPLE 189

3-Aminolactacillanic acid (0.708 g.) was suspended in dried methylene chloride (20 ml.). To the suspension was added N,O-bis(trimethylsilyl)acetamide (2.0 g.), and the mixture was stirred for a while to dissolve it. On the other hand, N-[4-(3-benzoyloxycarbonyl-5-oxo-1,3-oxazolidin-4-yl)butyryl]succinimide (1.212 g.) was dissolved in dioxane (15 ml.), and the solution was cooled to 0° to 5° C. To the solution was added dropwise the solution obtained above, and the mixture was stirred for 6 hrs. at the same temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give a residue, and 5% sodium bicarbonate aqueous solution and ethyl acetate were added to the residue. The aqueous layer was separated out and washed with ethyl

acetate twice. The aqueous solution was adjusted to pH 1 to 2 with diluted hydrochloric acid and then extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was distilled off from the solution, and the oily material (0.470 g.) obtained was subjected to column chromatography using silica gel (10 g.). An elution was conducted with a mixture of ethyl acetate and methanol (volume ratio, 50:1), and the fractions containing the object compound were collected. These fractions were combined, and the solvent was distilled off from the solution to give 3-[4-(3-benzoyloxycarbonyl-5-oxo-1,3-oxazolidin-4-yl)butyramido]lactacillanic acid (0.100 g.).

I.R. absorption spectrum,

 $\nu_{\text{cm}}-1$ (Nujol): 1730, 1720, 1700-1680, 1630.

EXAMPLE 190

3-Aminolactacillanic acid (472 mg.), 2-(2-propionylphenoxy)acetic acid (458 mg.), and ethyl chloroformate (238 mg.) was treated in substantially the similar manner as described in Example 109 to give 3-[2-(2-propionylphenoxy)acetamido]lactacillanic acid (40 mg.). Mp 114° to 118° C. (dec.).

EXAMPLE 191

3-Aminolactacillanic acid (0.236 g.), 2-[4-(4-chloro-N-(2,2,2-trichloroethoxycarbonyl)anilino)methyl]phenoxy]-2-methylpropionic acid (0.610 g.) and thionyl chloride (7 ml.) were treated in substantially the similar manner as described in Example 120 to give 3-[2-[4-(4-chloro-N-(2,2,2-trichloroethoxycarbonyl)anilino)methyl]phenoxy]-2-methylpropionamido]lactacillanic acid (450 mg.). Mp 76° to 82° C. (dec.).

EXAMPLE 192

1-(1-Methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-3-phenoxyacetamido-2-azetidinone (1.0 g.) was dissolved in methylene chloride (40 ml.). To the solution was added N,N-dimethylaniline (0.55 g.), and the solution was cooled to -35° to -30° C. Phosphorous pentachloride (0.94 g.) was added to the solution all at once under stirring, and then the reaction mixture was stirred for 1.5 hrs. at the same temperature. Methanol (0.9 g.) was added to the reaction mixture, and then the solution was stirred for an hour at the same temperature. Elevating the reaction temperature to 0° to 5° C., water (0.6 ml.) was added to the solution, and the solution was stirred for an hour. The reaction mixture was extracted with water three times (total volume: 10 ml.), and these aqueous extracts were combined and adjusted to about

DZ

United States Patent [19]

Aschwenden et al.

[11] Patent Number: 4,883,815

[45] Date of Patent: Nov. 28, 1989

[54] HYDROCINNAMIC ACID DERIVATIVES

[75] Inventors: Werner Aschwenden, Ettingen, Rued Imhof, Gimpf-Oberfrick, both of Switzerland, Roland Jakob-Electro, Insingen, Fed. Rep. of Germany; Emilie Kyharz, Reinach, Switzerland

[73] Assignee: Hoffmann-La Roche Inc., Nutley, NJ

[21] Appl. No. 218,003

[22] Filed: Jul. 8, 1988

[30] Foreign Application Priority Data

Jul. 21, 1987 [CH] Switzerland 2764/87

[51] Int. Cl.⁴ A61K 31/24; C07C 103/84

[52] U.S. Cl. 514/541, 514/252, 514/255, 514/315; 514/318; 514/332, 514/352, 514/354; 514/355, 514/357, 514/333; 514/338; 514/339; 514/340; 514/342, 514/393; 514/363, 514/616; 544/360; 544/386; 546/194; 546/233; 546/234; 546/262; 546/308; 546/316; 546/323; 546/335; 560/34; 560/36; 560/37; 560/39; 560/41; 560/42; 562/439; 562/441, 562/442; 562/448; 562/449; 562/451, 564/56; 564/153; 564/155; 564/158

[58] Field of Search 560/37, 41, 34, 36, 560/39, 42, 564/164, 153, 152, 56, 155, 158; 514/338, 542, 540, 616, 541, 252, 253, 313, 318, 332, 352, 354, 355, 357, 533, 539, 593, 563; 544/360, 386; 546/194, 233, 234, 262, 308, 316, 323, 335; 562/439, 441, 442, 448, 449, 451

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,795,683 3/1974 Brosi et al. 260/340.5
4,352,732 10/1982 Ojima et al. 560/41
4,732,979 3/1988 Aschwenden et al. 540/461

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

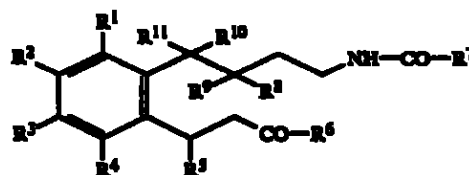
0149263 7/1985 European Pat. Off 560/41

Primary Examiner—Bruce Gray

Attorney, Agent, or Firm—Jon S. Saxe; Bernard S. Leon; William G. Iagro

[57] ABSTRACT

Hydrocinnamic acid derivatives of the formula



wherein

one or two of the symbols R^1 to R^4 are halogen or methoxy and the others are hydrogen;
 R^5 is hydrogen or phenyl,
 R^6 is a residue of the formula



(a) (b)

R^7 is (C_1-C_4) -alkyl, (C_2-C_3) -alkanoylamino- (C_2-C_3) -alkyl, amino or (C_1-C_4) -alkoxyphenyl,
 R^8 and R^9 each, independently, are hydrogen or (C_1-C_4) -alkyl,
 R^{10} is hydrogen and R^{11} is hydroxy or R^{10} and R^{11} taken together are oxo;
 R^{12} is hydrogen, (C_1-C_{10}) -alkyl, pyridylmethyl or carbamoylmethyl,
 R^{13} is hydrogen, (C_1-C_4) -alkyl and R^{14} is hydrogen, (C_1-C_4) -alkyl, pyridyl, phenyl- (C_1-C_4) -alkyl, carboxy- (C_1-C_4) -alkyl, carbamoyl- (C_1-C_4) -alkyl, (C_1-C_4) -alkoxy carbonyl- (C_1-C_4) -alkyl, di- (C_1-C_4) -alkoxy carbonyl- C_2-C_3 -alkyl, piperidino- C_2-C_3 -alkyl or halopyridinecarbamido- (C_2-C_3) -alkyl or R^{13} and R^{14} taken together with the nitrogen atom are 4- (C_1-C_4) -alkyl-piperazin-1-yl,

as well as pharmaceutically acceptable salts of base compounds of formula I with acids or of acidic compounds of formula I with bases are described. The compounds of formula I and their pharmaceutically acceptable salts are suitable for the control or prevention of cerebral insufficiency or for the improvement of cognitive functions.

32 Claims, No Drawings

4,883,815

25

sodium sulfate and the solvent is distilled in a vacuum. Chromatography on silica gel with methylene chloride-methanol (20:1) and crystallization from ethyl acetate/hexane gives N-[3-[4-chloro-2-[2-[(4-methyl-piperazin-1-yl)carbonyl]ethyl]-benzoyl]propyl]acetamide as white crystals with melting point 126°-128°

EXAMPLE 25

3.75 g (0.012 mol) of 2-(4-acetamidobutyl)-5-chlorohydrocinnamic acid and 2.05 g (0.013 mol) of 1,1'-carbonyldiimidazole are stirred at reflux for 1 hour in 40 ml of tetrahydrofuran and then 1.67 ml (0.013 mol) of 2-piperidinoethylamine are added thereto. After stirring at reflux temperature for 2 hours, the solution is concentrated, extracted with ethyl acetate/water (pH 14), dried with sodium sulfate and the solvent is distilled in a vacuum. Chromatography on silica gel with chloroform-methanol (4:2) and then on aluminum oxide with ethyl acetate-methanol (98:2) and subsequent crystallization from ethyl acetate/cyclohexane gives 2-(4-acetamidobutyl)-5-chloro-N-(2-piperidinoethyl)hydrocinnamide as white crystals with melting point 103°-105°

EXAMPLE 26

3.10 g (0.01 mol) of 2-(4-acetamidobutyl)-5-chlorohydrocinnamic acid and 1.70 g (0.015 mol) of 1,1'-carbonyldiimidazole are stirred at room temperature for 1 hour in 30 ml of tetrahydrofuran and 1.35 g (0.015 mol) of 2-phenylethylamine are then added thereto. After stirring at room temperature for 2 hours, the solution is concentrated, extracted with methylene chloride/water, dried with magnesium sulfate and the solvent is distilled in a vacuum. Crystallization from ethyl acetate/hexane gives 2-(4-acetamidobutyl)-5-chloro-N-phenethylhydrocinnamide as white crystals with melting point 127°-128°

EXAMPLE 27

5.00 g (0.016 mol) of 2-(4-acetamidobutyl)-5-chlorohydrocinnamic acid, 1.26 g (0.013 mol) of 4-aminopyridine and 4.16 g of N,N'-dicyclohexylcarbodiimide are stirred at room temperature for 18 hours in 100 ml of tetrahydrofuran. The solution is concentrated, extracted with ethyl acetate/water, dried with magnesium sulfate and the solvent is distilled in a vacuum. Chromatography on silica gel with ethyl acetate-methanol (4:1) and crystallization from methanol/t-butyl methyl ether gives 2-[4-acetamidobutyl]-5-chloro-N-(4-pyridyl)hydrocinnamide as white crystals with melting point 170°-171°

EXAMPLE 28

2.00 g (0.006 mol) of 2-(4-acetamidobutyl)-5-chlorohydrocinnamic acid and 1.09 g (0.007 mol) of 1,1'-carbonyldiimidazole are stirred at room temperature for 1.5 hours in 20 ml of tetrahydrofuran and 1.04 g (0.007 mol) of ethyl L-alaninate hydrochloride and 0.94 ml (0.007 mol) of triethylamine are then added thereto. After stirring at room temperature for 2 hours, the mixture is extracted with methylene chloride/water, dried with magnesium sulfate and the solvent is distilled in a vacuum. Chromatography on silica gel with ethyl acetate-methanol (9:1) and then on aluminum oxide with ethyl acetate and subsequent crystallization from ethyl acetate/hexane gives ethyl N-[2-(4-acetamidobutyl)-5-chlorohydrocinnamoyl]-L-alaninate as white crystals with melting point 106°

26

EXAMPLE 29

3.10 g (0.01 mol) of 2-(4-acetamidobutyl)-5-chlorohydrocinnamic acid and 1.70 g (0.015 mol) of 1,1'-carbonyldiimidazole are stirred at room temperature for 1 hour in 50 ml of tetrahydrofuran and 2.31 g (0.011 mol) of diethyl L-glutamate hydrochloride and 1.8 ml (0.011 mol) of N-ethyl-diisopropylamine are then added thereto. After stirring at room temperature for 2 hours the solution is concentrated, extracted with methylene chloride/water, dried with sodium sulfate and the solvent is distilled in a vacuum. Chromatography on aluminum oxide with methylene chloride-methanol (97:3) and crystallization from ethyl acetate/hexane gives diethyl N-[2-(4-acetamidobutyl)-5-chlorohydrocinnamoyl]-L-glutamate as white crystals with melting point 109°-111°

EXAMPLE 30

1.75 g (0.006 mol) of 2-(4-acetamidobutyl)-5-chlorohydrocinnamic acid and 0.95 g (0.006 mol) of 1,1'-carbonyldiimidazole are stirred at room temperature in 15 ml of tetrahydrofuran and 1.0 ml (0.006 mol) of N-ethyl-diisopropylamine and 0.82 g (0.006 mol) of ethyl glycinate hydrochloride are then added thereto. After stirring at room temperature for 1 hour, the solution is concentrated, extracted with methylene chloride/water, dried with magnesium sulfate and the solvent is distilled in a vacuum. Chromatography on aluminum oxide with ethyl acetate-ethanol (9:1) and crystallization from methylene chloride/t-butyl methyl ether gives ethyl N-[2-(4-acetamidobutyl)-5-chlorohydrocinnamoyl]-glycinate as white crystals with melting point 96°

EXAMPLE 31

3.00 g (0.008 mol) of ethyl N-[2-(4-acetamidobutyl)-5-chlorohydrocinnamoyl]glycinate are stirred at room temperature for 3 days in 30 ml of a solution of ammonia in methanol. After concentration of the solution, the residue is extracted with methylene chloride/water, dried with magnesium sulfate and the solvent is distilled in a vacuum. Recrystallization from methanol/t-butyl methyl ether yields 2-(4-acetamidobutyl)-N-(carbamoylmethyl)-5-chlorohydrocinnamide as white crystals with melting point 148°-149°

EXAMPLE 32

0.38 g (0.01 mol) of sodium borohydride is added to a solution of 3.25 g (0.01 mol) of methyl 2-(4-acetamidobutyl)-5-chloro-hydrocinnamate in 35 ml of methanol and the mixture is stirred at room temperature for 1 hour. The solution is concentrated, extracted with methylene chloride/water, dried with magnesium sulfate and the solvent is distilled in a vacuum. Chromatography on silica gel with chloroform-methanol (20:1) gives methyl 2-(4-acetamido-1-hydroxybutyl)-5-chlorohydrocinnamate as a yellow oil.

EXAMPLE 33

A suspension of 15.5 g (0.05 mol) of 2-(4-acetamidobutyl)-5-chlorohydrocinnamic acid and 8.90 g (0.052 mol) of 1,1'-carbonyldiimidazole in 350 ml of tetrahydrofuran is stirred at room temperature for 2 hours and 4.00 g (0.052 mol) of glycolamide are added thereto. After stirring at room temperature overnight, the solution is concentrated, extracted with methylene

Phénoxy acétamides basiques et leur préparation (Invention : Josef SCHMITT, Roger RAVEUX et Marcel Daniel Pierre BRUNAUD)

Société anonyme dite ETABLISSEMENTS CLIN-BYLA résidant en France (Seine)

Demandé le 7 décembre 1966, à 14^h 45^m, à Paris

Délivré par arrêté du 2 décembre 1968

(Bulletin officiel de la Propriété Industrielle, n° 2 du 10 janvier 1969)

(Brevet d'invention dont la délivrance a été ajournée en exécution de l'article 11, § 7, de la loi du 5 juillet 1844 modifiée par la loi du 7 avril 1902)

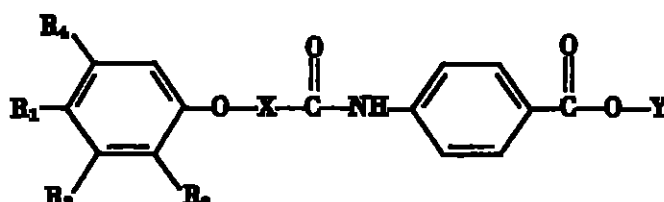


On sait que la procaine possède la propriété de stimuler la respiration cellulaire (A. Aalen, Arzneimittelforschung 1958, page 11). On peut accroître cette activité en combinant le groupe aminé libre avec l'acide nicotinique, pour former une fonction amide (K/L Zirm et A. Pongratz, Arzneimittelforschung 1960, page 412).

On sait, par ailleurs, que certains dérivés d'acides phénoxy acétiques exercent des effets inté-

ressants chez l'homme sur le métabolisme lipidique.

La présente invention a été conçue notamment en vue de procurer des composés qui se rattachent, par leur structure, à la procaine et aux acides phénoxy acétiques et qui exercent sur aussi, une action favorable sur la respiration cellulaire, la respiration tissulaire et le métabolisme lipidique. Elle concerne les composés répondant à la formule générale I



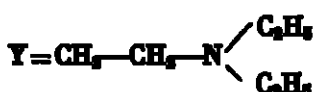
dans laquelle

R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, en particulier le chlore, un radical trifluorométhyle, un radical alkyle inférieur ramifié ou non, éventuellement non saturé, un radical phényl-alkyle ou phényle, un radical hydroxy libre ou étherifié lui-même par un radical alkyle ramifié ou non, éventuellement non saturé ou encore étherifié par un radical cyclo-alkyle, phényl-alkyle ou phényle, un radical acyle inférieur, ou un groupement nitro, amino ou sulfamoyle,

X représente un méthylène pouvant éventuellement porter un ou deux substituants du groupe constitué par les radicaux alkyles inférieurs, éventuellement ramifiés, et le radical phényle,

Y désigne un radical dialkylamino alkyle où les deux alkyles liés à l'atome d'azote sont des alkyles inférieurs droits ou ramifiés, pouvant éventuellement être unis en un cycle comprenant ou non un deuxième hétéro-atome tel que l'oxygène et où le radical alkyle lié à l'atome d'oxy-

gène comporte une chaîne linéaire ou ramifiée de deux ou trois atomes de carbone, Y désignant, de préférence, le radical diéthylamino éthyle qui figure dans la molécule de la procaine, à l'exclusion des valeurs suivantes

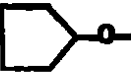
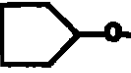
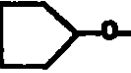


La préparation de la substance exclue, qui a été obtenue à l'état de base huileuse sans indication de sels cristallins, est décrite par M. Melandri, A. Buttini, G.M. Carmassi et P. Galimberti dans « Bollettino Chimico Farmaceutico », année 1964, volume 103, page 475.

L'invention comprend, en outre, un procédé de préparation des composés définis ci-dessus, procédé selon lequel on fait réagir les chlorures d'acides répondant à la formule

[1.552 793]

- 6 -

N° du composé	N° dans la série	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	Y	Caractéristiques
4564	45	$n\text{-H}_7\text{C}_7\text{-O-}$	H	H	H	$-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-$	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N} \begin{matrix} \nearrow \text{C}_6\text{H}_5 \\ \searrow \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix}$	Base huileuse
4627	46	$n\text{-H}_7\text{C}_7\text{-O-}$	H	H	H	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$	Idem	Base huileuse Formate neutre F _x 139° (acétone)
4613	47	$n\text{-H}_7\text{C}_7\text{-O-}$	H	H	H	$-\text{CH}_2-$	Idem	Base F _x 99° (éther isopropylique) Chl ^m 1H ₂ O F _x 105° (acétone)
4614	48	$n\text{-H}_7\text{C}_7\text{-O-}$	H	H	H	$-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-$	Idem	Base huileuse
4615	49	$n\text{-H}_7\text{C}_7\text{-O-}$	H	H	H	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$	Idem	Base huileuse Formate acide F _x 109° (acétone)
4672	50	$n\text{-H}_7\text{C}_7\text{-O-}$	H	H	H	$-\text{CH}_2-$	Idem	Base F _x 89° (éther isopropylique) Chl ^m 1H ₂ O F _x 99° inst. (acétone)
4636	51		H	H	H	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$	Idem	Base F _x 104-105° (éther isopropylique) Chl ^m F _x 134° (acé- tone)
4673	52		H	H	H	$-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-$	Idem	Base huileuse
4674	53		H	H	H	$-\text{CH}_2-$	Idem	Base F _x 78° (éther isopropylique) Chl ^m F _x 129° (acé- tone)
4639	54	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-O-}$	H	H	H	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$	Idem	Base huileuse Formate acide F _x 108° (acétone)
4526	55	$\text{CH}_3\text{-CO-}$	H	H	H	$-\text{CH}_2-$	Idem	Base huileuse Chl ^m F _x 202° (EtOH 95 %)
4571	56	H	$\text{CH}_3\text{-CO-}$	H	H	$-\text{CH}_2-$	Idem	Base huileuse Chl ^m F _x 152° (acé- tone)
4527	57	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CO-}$	H	H	H	$-\text{CH}_2-$	Idem	Base huileuse Chl ^m F _x 197° (EtOH à 95 %)
4406	58	$-\text{O}_2\text{N-}$	H	H	H	$-\text{CH}_2-$	Idem	Base F _x 118° (EtOH) Chl ^m F _x 228° (EtOH) à 25 % eau
4415	59	H_2N	H	H	H	$-\text{CH}_2-$	Idem	Base F _x 66° (éther isopropylique) Dichl ^m 1H ₂ O F 230°
4532	60	$\text{H}_2\text{NO}_2\text{-S-}$	H	H	H	$-\text{CH}_2-$	Idem	Base F _x 170° (acé- tate d'éthyle)

(*) Chl^m (Chlorhydrate)