

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS
A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 - Of. 305 - P.O. Box 94948, Bogotá, D.C. - Colombia

Tel: (571) 6162051 - Fax (571) 6161889

www.escoburibe.com - info@escoburibe.com

2376/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 00-073.348
Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG**

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 94-76, Of. 305, obrando como apoderada de la sociedad **Novartis AG** domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 3651 notificado por fijación en lista el 30 de marzo de 2006, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 492, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo juego de 11 reivindicaciones, que reemplaza aquel presentado con mi memorial del 7 de diciembre de 2000 cuyo sustento se encuentra a lo largo del antiguo capítulo reivindicatorio y de la memoria descriptiva de la presente solicitud.

En cuanto a este nuevo capítulo reivindicatorio, atentamente me permito decir que no amplía la materia objeto de la presente solicitud, por el contrario, limita su alcance haciendo referencia de manera específica al proceso mediante la ruta de síntesis descrita en la página 15 de la descripción a partir de la reconfiguración e hidrólisis del compuesto de la fórmula IX para llegar a los compuesto de la fórmula I.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No. 06-39,276 de 24 de mayo de 2006, con lo cual queda cubierta la tasa correspondiente a las modificaciones.

2. **Claridad de la solicitud.**

Como se estableció en mi memorial del 7 de diciembre de 2000, la expresión "éster de profármaco" es entendida y muy familiar para la persona versada en la materia, bien sea un médico, un químico farmacéuta o un formulador.

210

Sobre este particular, dirijo la atención del examinador a la dirección electrónica <http://www.virtual.unal.edu.co/cursos/ciencias> en donde se establece que:

*"Un **profármaco** es una sustancia farmacológicamente inerte que al ser biotransformado se vuelve activo. Como ejemplo de profármacos tenemos el enalapril, nabumetona, alfametildopa. Con esto se busca que al administrar un fármaco, a su paso por el hígado, sea activado para aumentar así su eficacia. También se puede aceptar este término para los ésteres de fármacos que al ser hidrolizados liberan el fármaco: estearato de eritromicina, cloranfenicol succinato, etc."*

Como se puede apreciar a partir de lo anterior, una persona versada en la materia sabe muy bien que un ingrediente activo no se formula de manera directa sino a través de un ente "profármaco", el cual puede ser en un principio farmacológicamente inerte que luego libera el fármaco de interés dentro del organismo tratado.

Un ejemplo claro de profármacos, es la participación de la Balsalazida disódica en el tratamiento de la colitis ulcerativa. La balsalazida disódica es un profármaco diseñado para liberar el ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) en el colon con posterior segmentación de la molécula madre por una azo-reductasa bacteriana. Nótese que en este ejemplo se utiliza el profármaco como una sal disódica del ácido 5-aminosalicílico, y no se utiliza directamente el ácido.

En la presente invención, los ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables son derivados de éster que se pueden convertir mediante solvólisis o bajo condiciones fisiológicas a los ácidos carboxílicos libres de la fórmula I. Estos ésteres son por ejemplo, alquilésteres inferiores, tal como el éster metílico o etílico; carboxialquilésteres inferiores tal como el carboximetiléster; nitro-oxialquilésteres inferiores tal como el 4-nitro-oxibutiléster y similares.

En cuanto a que en la descripción no aparece "éster de profármaco" y que se necesita sustento técnico, atentamente me permito decir que sí existe soporte técnico dentro de la memoria descriptiva para esta expresión. De hecho, dirijo la atención del examinador a la página 3, líneas 15 a 25, en donde se expone claramente que los ésteres son como se estableció en el párrafo anterior: alquilésteres inferiores tales como el éster metílico o etílico, carboxialquilésteres inferiores tal como carboximetiléster, nitro-oxialquilésteres inferiores tal como el 4-nitro-oxibutiléster y similares.

En consecuencia, contrario a lo manifestado por el examinador, sí se encuentra sustento para dicha expresión, quedando de esta forma totalmente superada su objeción. Aún más, en el nuevo capítulo reivindicatorio se ha modificado la expresión "éster de profármaco" a fin de que se haga alusión a su definición derivado de éster farmacéuticamente aceptable, conforme con lo divulgado en la página 3 líneas 15 y 16. Con esto queda cabalmente superada la objeción de claridad de la solicitud.

3 Unidad de Invención.

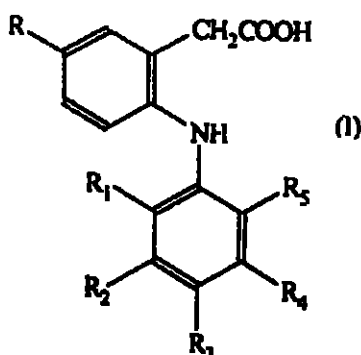
En cuanto a la unidad de invención, atentamente me permito manifestar que a la luz del nuevo capítulo reivindicatorio, el examinador podrá observar que el proceso reivindicado se limitó al grupo de invenciones a); es decir al proceso para la obtención de un compuesto de fórmula (I) desde (II); proceso para la producción de los compuestos de fórmulas III, VII y VIII.

De esta manera también queda cabalmente superada la objeción de unidad de invención presentada por el examinador en su concepto técnico 1778.

4. Novedad

El examinador indica que: *"la solicitud en estudio se refiere a un método de tratamiento para tratar la ascitis en aves de corral, el tratamiento consiste en tratar las aves de corral que tengan los síntomas de la enfermedad con una cantidad efectiva de natamicina"*

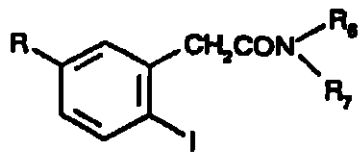
"la anterioridad D1 enseña, procesos, intermediarios, para obtener los compuestos de fórmula (I):



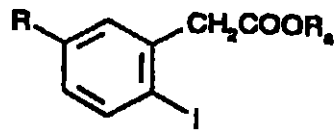
Esta anterioridad que enseña los compuestos que se reclaman en la solicitud en estudio también bajo la denominación fórmula (I), los intermediarios y métodos de síntesis de los mismos que indican con antelación a la fecha de presentación que los compuestos y los métodos reclamados en la solicitud en estudio, eran conocidos"

En cuanto a que la presente solicitud se refiere a un método de tratamiento para tratar la ascitis en aves de corral, atentamente me permito manifestar que parece ser un error por parte del examinador ya que la presente invención se encuentra dirigida a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) y no se dice en ninguna parte de la solicitud que sea un método de tratamiento de la ascitis en aves de corral.

Respecto a la anterioridad D1, al estudiar detalladamente el capítulo reivindicatorio de dicha referencia, se puede notar que se encuentra dirigida a los compuestos de la fórmula (I) allí descritos y a una composición farmacéutica, a un método para tratar la artritis reumatoidea entre otras y a un método de preparación el cual consiste en el acoplamiento de un compuesto de la fórmula II ó IIa

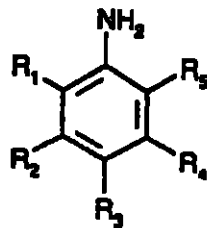


(II)



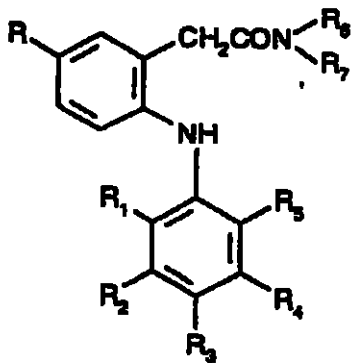
(IIa)

Con un compuesto de la fórmula III

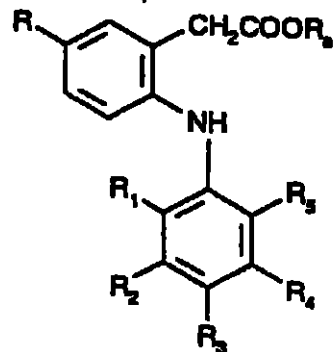


(III)

en presencia de cobre y yoduro cuproso hasta obtener un compuesto de la fórmula IV



(IV)



(IVa)

A este respecto, atentamente me permito decir que en la actual solicitud, no se está reivindicando los compuestos per se sino que se está protegiendo un nuevo proceso de síntesis para la obtención de los compuestos de la fórmula I. Es así que la nueva reivindicación 1 modificada se encuentra limitada a un proceso de ruta sintética único para la producción del compuesto específico: ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético y sales farmacéuticamente aceptables y derivados de éster del mismo, mencionado específicamente en las antiguas reivindicaciones 4 y 5.

Adicionalmente, como se puede ver a partir del método de preparación reivindicado en D1, no se revela o se hace alusión alguna al proceso como se encuentra actualmente reivindicado en la presente invención.

En este sentido, el proceso para la preparación de la producción de un compuesto de la fórmula I de la presente invención, se hace mediante la reconfiguración y la hidrólisis de un compuesto de la fórmula IX y no se hace a través de una sustitución nucleofílica como la que sucede entre los compuestos de fórmula II ó IIa con el compuesto de fórmula III en presencia de catalizador de cobre y yoduro cuproso revelado en la referencia D1.

En cuanto a la evaluación de la novedad de la presente solicitud por parte del examinador, me permito dirigir su atención al *"Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención de las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina"* publicado en la página Web de dicha Comunidad, en especial a la página 65, numeral 9.4 (Análisis de la novedad), donde se establece que: *"Para determinar la novedad de la invención, se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención. El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica"*. (el subrayado es mío).

En este sentido como quedó aclarado anteriormente, la referencia D1 hace referencia a los compuestos de fórmula I y a un método de preparación de los mismos a través de la sustitución nucleofílica entre los compuestos II ó IIa y el compuesto III en presencia de cobre y yoduro cuproso, totalmente diferente al proceso de producción de un compuesto de la fórmula I mediante la reconfiguración e hidrólisis del compuesto IX como se revela en la presente solicitud.

En adición con lo anterior, más adelante en dicho Manual se establece que: *"Se deberá comparar las reivindicaciones independientes de la solicitud con el contenido de cada antecedente del estado de la técnica, uno a uno, a fin de determinar si un antecedente por sí solo describe las características técnicas contenidas en dichas reivindicaciones"* (el subrayado es mío).

Como se puede ver, al estudiar el método para la preparación de un compuesto de la fórmula I según la referencia D1, se realiza a través de la reacción entre los compuestos II ó IIa con un compuesto de la fórmula III en presencia de cobre y yoduro cuproso, método totalmente diferente al revelado en la presente solicitud, en donde la obtención de los compuestos de la fórmula I se hace a través de la reconfiguración e hidrólisis de un compuesto de la fórmula IX, como así se ilustra en el esquema de reacción en la página 15 de la memoria descriptiva de la presente solicitud.

En conclusión, resulta claro que para desvirtuar la novedad de la presente invención, el examinador debió demostrar que todas y cada una de las características reveladas en la presente solicitud, es decir el método de preparación de un compuesto de la fórmula I, se encontraba revelado de manera expresa y nada ambigua en el documento citado, hecho que no es cierto, como quedó enteramente demostrado en este escrito. En consecuencia, respetuosamente manifiesto que el documento citado no desvirtúa la novedad de

207
214

la solicitud de mi mandante y que el método revelado en la solicitud en estudio no es igual al aquel revelado en la anterioridad D1.

Finalmente, a la luz del nuevo capítulo reivindicatorio y de la argumentación anteriormente expuesta, respetuosamente se solicita a ese despacho, reconocer la novedad de la presente invención y conceder el privilegio de patente a la presente solicitud.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen
T.P. 68.228
Cod. 5376
EUA/ra.

208
215
9376

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-073348- -00009-0000
Fec: 2006-06-23 14:23:35 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folio: 16

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 39,276
FECHA : MAYO 24 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48487980	23/05/2006	6,492,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	95,000.00
		TOTAL :	95,000.00

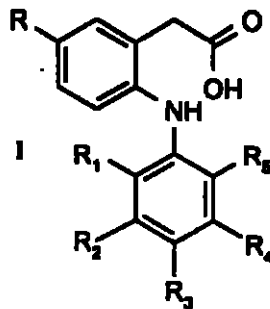
SON: NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula I, o una sal
5 farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado de éster
farmacéuticamente aceptable del mismo el cual es convertible mediante
solvólisis o bajo condiciones fisiológicas al ácido carboxílico libre;



10

en donde:

R es metilo o etilo;

R₁ es cloro o flúor;

R₂ es hidrógeno o flúor;

15 R₃ es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, metoxilo, etoxilo o hidroxilo;

R₄ es hidrógeno o flúor; y

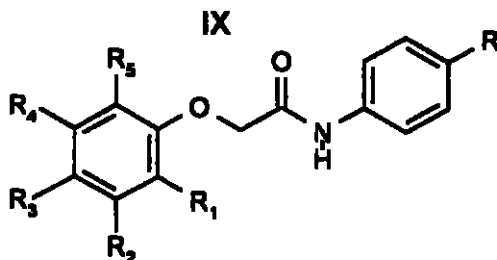
R₅ es cloro, flúor, trifluorometilo o metilo;

en el sentido de que R₁, R₂, R₄ y R₅ no sean todos flúor cuando R sea etilo

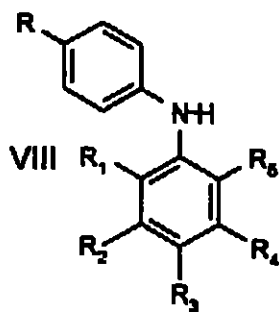
y R₃ sea H;

20 que comprende:

la reconfiguración e hidrólisis de un compuesto de la fórmula IX

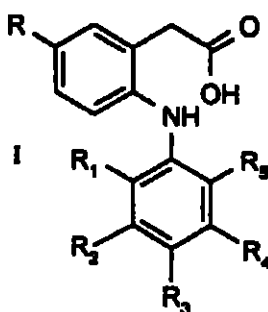


para producir un compuesto de la fórmula VIII



transformando el compuesto de la fórmula VIII en un compuesto de la fórmula I
5 y, si se desea, proteger temporalmente cualquiera de los grupos reactivos de
interferencia, y luego aislar el compuesto resultante de la invención; y si se desea,
convertir el ácido carboxílico libre del compuesto de la fórmula I en un derivado
de éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o si se desea, convertir el
ácido libre de la fórmula I en una sal o una sal resultante en el ácido libre o en
10 otra sal.

2. Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula I, o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado de éster
farmacéuticamente aceptable del mismo que es convertible mediante solvólisis o
15 bajo condiciones fisiológicas al ácido carboxílico libre,



en donde

R es metilo o etilo;

20 R₁ es cloro o flúor;

R₂ es hidrógeno o flúor;

R₃ es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, o hidroxilo;

218

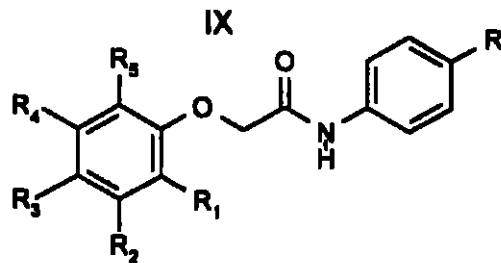
R_4 es hidrógeno o flúor; y

R_5 es cloro, flúor, trifluorometilo o metilo,

en el sentido de que R_1 , R_2 , R_4 y R_5 no sean todos flúor cuando R sea etilo y R_3 sea H, que comprende los pasos de:

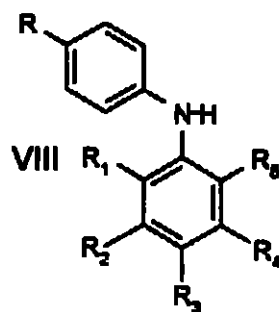
5

(a) reconfiguración e hidrólisis de un compuesto de la fórmula IX



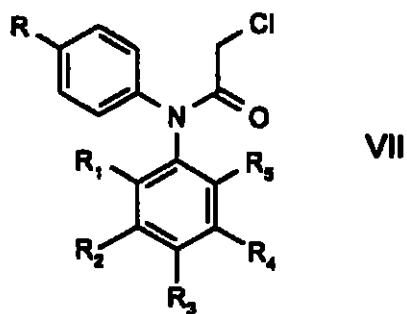
para producir un compuesto de la fórmula VIII

10

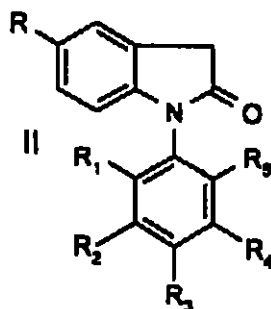


(b) la N-acilación del compuesto de la fórmula VIII con un cloruro de haloacetio

15 para producir un compuesto de la fórmula VII



(c) ciclización del compuesto de la fórmula VII para producir la lactama de la fórmula II

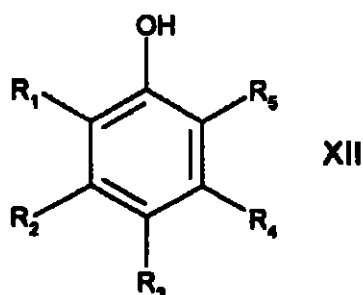


(VII)
or its derivatives

5 y

(d) disociación de la lactama con una base y si se desea, proteger temporalmente cualquiera de los grupos reactivos de interferencia y luego aislar el compuesto resultante de la invención; y si se desea, convertir el ácido carboxílico libre del compuesto de la fórmula I en un derivado de éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o si se desea, convertir el ácido libre de la fórmula I en una sal o una sal resultante en un ácido libre o en otra sal.

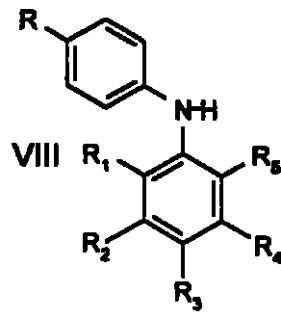
3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto de la fórmula IX es producido por la alquilación de un compuesto de la fórmula XII



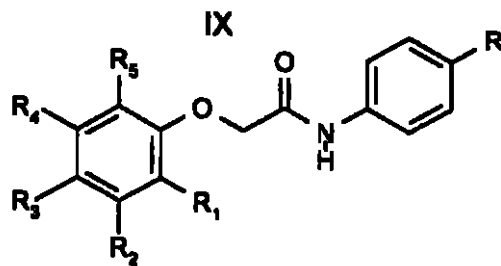
con 2-cloro-N-(4-metilfenil)acetamida o 2-cloro-N-(4-etilfenil)acetamida.

20

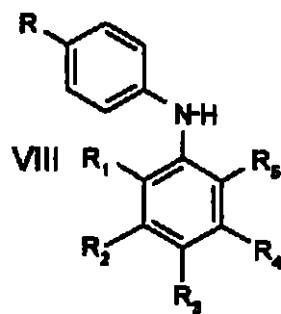
4. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula VIII

213
220

que comprende la reconfiguración e hidrólisis de un compuesto de la fórmula IX

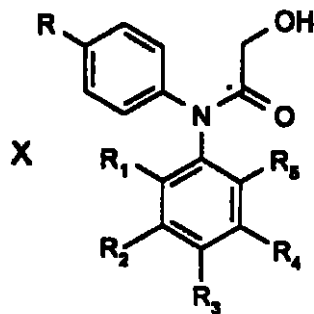


5. Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula VIII



?

que comprende la disociación de un compuesto de la fórmula X

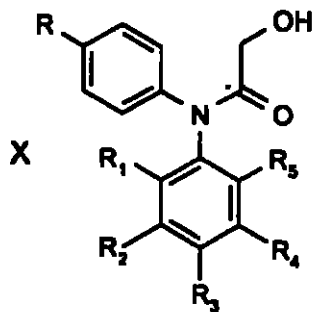


)

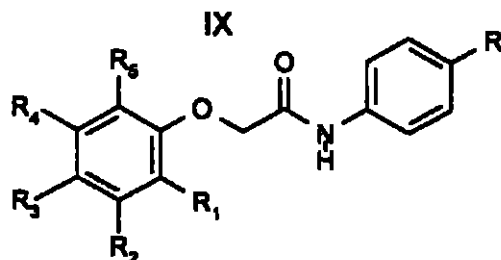
10

6. Un proceso para la formación de un compuesto de la fórmula X

)

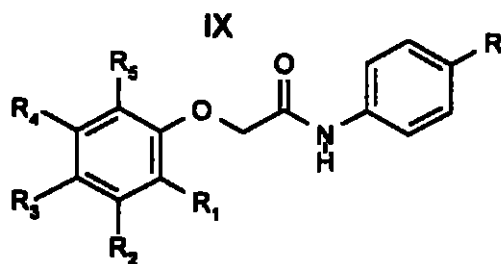


el cual comprende el reconfiguración de un compuesto de la fórmula IX

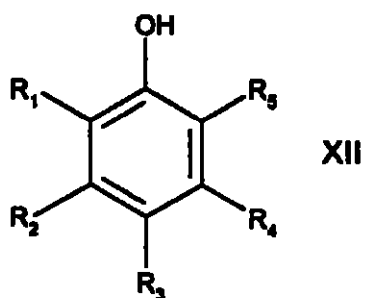


7. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula IX

5

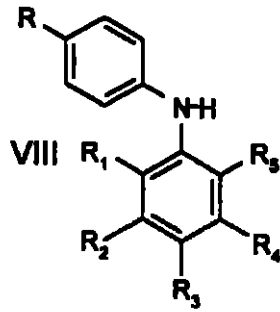


el cual comprende la alquilación de un compuesto de la fórmula XII

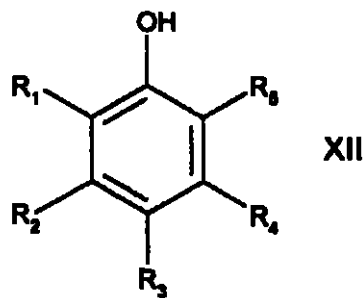


10 con 2-cloro-N-(4-metilfenil)acetamida o 2-cloro-N-(4-etilfenil)acetamida.

8. Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula VIII



el cual comprende la alquilación de un compuesto de la fórmula XII



5 con 2-cloro-N-(4-metilfenil)acetamida o 2-cloro-N-(4-etilfenil)acetamida seguido por la reconfiguración y disociación.

9. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un compuesto seleccionado de:

10

Ácido 5-metil-2-(2', 4'-dicloro-6'-metilanilino)fenilacético;

Ácido 5-metil-2-(2', 3', 5', 6'-tetrafluoroanilino)fenilacético;

Ácido 5-metil-2-(2', 3', 4', 6'-tetrafluoroanilino)fenilacético;

Ácido 5-metil-2-(2', 6'-dicloroanilino)fenilacético;

15 Ácido 5-metil-2-(2', 6'-dicloroanilino)fenilacético, sal potásica;

Ácido 5-metil-2-(2', 6'-dicloroanilino)fenilacético, sal sódica;

Ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético;

Ácido 5-metil-2-(2', 6'-dicloro-4'-metilanilino)fenilacético;

Ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-metilanilino)fenilacético;

20 Ácido 5-metil-2-(2', 4'-difluoro-6'-cloroanilino)fenilacético;

Ácido 5-metil-2-(2'-fluoro-4', 6'-dicloroanilino)fenilacético;

Ácido 5-metil-2-(2'-cloro-4'-fluoro-6'-metilanilino)fenilacético;

223
216

- Ácido 5-etil-2-(2'-fluoro-6-cloroanilino)fenilacético;
 Ácido 5-etil-2-(2'-cloro-6'-metilanilino)fenilacético;
 Ácido 5-etil-2-(2', 3', 6'-trifluoroanilino)fenilacético;
 Ácido 5-etil-2-(2', 3', 5', 6'-tetrafluoro-4'-etoxianilino)fenilacético;
 5 Ácido 5-etil-2-(2'-cloro-4', 6'-difluoroanilino)fenilacético;
 Ácido 5-etil-2-(2',4'-dicloro-6'-fluoroanilino)fenilacético;
 Ácido 5-etil-2-(2',4'-dicloro-6'-metilanilino)fenilacético;
 Ácido 5-etil-2-(2'-fluoro-4'-cloro-6'-metilanilino)fenilacético;
 Ácido 5-etil-2-(2',4'-difluoro-6'-metilanilino)fenilacético;
 10 Ácido 5-etil-2-(2'-cloro-4'-fluoro-6'-metilanilino)fenilacético;
 Ácido 5-metil-2-(2'-cloro-4'-hidroxi-6'-fluoroanilino)fenilacético;
 Ácido 5-metil-2-(2'-fluoro-6'-trifluorometilanilino)fenilacético;
 Ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-6'-trifluorometilanilino)fenilacético;
 Ácido 5-metil-2-(2', 3', 4', 6'-tetrafluoroanilino)fenilacético;
 15 Ácido 5-metil-2-(2',6'-dicloroanilino)fenilacético;
 Ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético;
 Ácido 5-metil-2-(2',6'-dicloro-4'-metilanilino)fenilacético;
 Ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-metilanilino)fenilacético;
 Ácido 5-metil-2-(2'-cloro-4'-fluoro-6'-metilanilino)fenilacético;
 20 Ácido 5-etil-2-(2'-fluoro-6'-cloroanilino)fenilacético;
 Ácido 5-etil-2-(2'-cloro-6'-metilanilino)fenilacético;
 Ácido 5-etil-2-(2', 3', 6'-trifluoroanilino)fenilacético; y
 Ácido 5-etil-2-(2',4'-dicloro-6'-metilanilino)fenilacético,
 y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo y los ésteres de profármaco
 25 farmacéuticamente aceptables del mismo.

10. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde:

- 30 R es metilo,
 R₁ es cloro
 R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno y

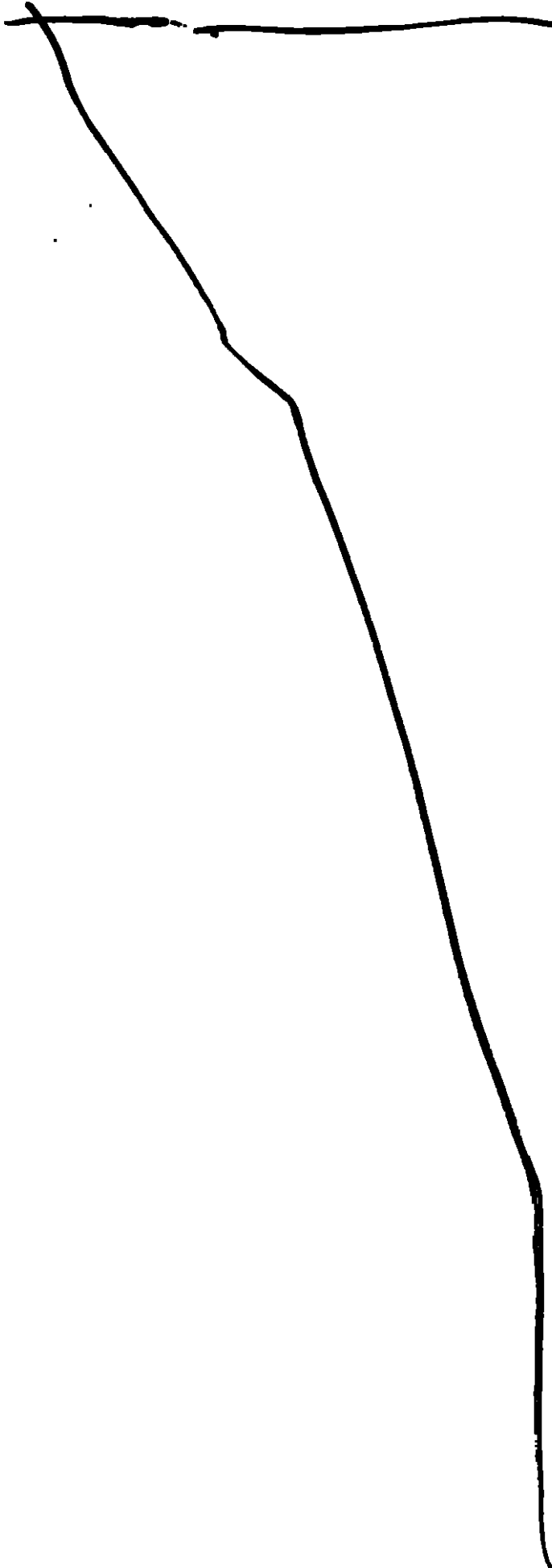
los ejemplos

224
217

R_5 es flúor.

11. Un compuesto de la fórmula I preparado por un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

5



225
218

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá, DC, 23 de diciembre de 2006

Apoderado: Jimena Escobar Uribe

Oficio: 014253

ASUNTO

Radicación: 0-73348

Trámite 002

Evento 001

Actuación 430

Folios

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 nuevamente que:

Documentos estudiados:

- ◆Capítulo descriptivo, folios 03 a 62;
- ◆Capítulo nuevo reivindicatorio, folios 217 a 224;
- ◆1º examen de forma, folios a 81 y 82;
- ◆respuesta técnica al 1º examen de forma, folios 137 y 138;
- ◆solicitud de la cual se reivindica prioridad, junto con la traducción, folios 85 a 136;
- ◆2º examen de forma, folio 157;
- ◆Solicitud del examen de patentabilidad, folios 159 y 160;
- ◆Examen de patentabilidad, folios 161 a 170;
- ◆Respuesta técnica, folios 171 a 188.
- ◆Nuevo examen de patentabilidad, folios 189 a 208;
- ◆Respuesta al nuevo examen de patentabilidad, folios 209 a 224.

Objeto de la invención:

El título de la invención es "PROCESO PARA DEL ACIDO FENILACETICO".

El objeto de la presente solicitud se refiere a un proceso para la producción de los ácidos 2-fenilamino-5-alquilacéticos.

Claridad de la solicitud:

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"*.

-Así como se reconoce en la respuesta técnica que los compuestos no son nuevos per se porque son compuestos del estado de la técnica, conocidos en las tablas 1, 2 y los ejemplos de la anterioridad citada en los exámenes anteriores WO9911605, se pretende reivindicar unos compuestos en términos de proceso, tal como se hace en las reivindicaciones 9 y 11. No es clara dicha reivindicación porque se encabeza como un proceso pero no se indica ninguna etapa, o cualquier característica técnica de proceso, solo se limitan a enumerar los compuestos per se conocidos, cuando lo correcto es definir el técnicamente el "proceso como tal". Proceso significa "continuar realizando cierta acción que requiere un orden"; procedimiento, "sucesión. Serie de cosas que siguen una a otra" y proceso "marcha hacia delante (progreso). Desarrollo o marcha de alguna cosa". Así pues, al hablar de proceso, nos estamos refiriendo a las diferentes etapas que componen de una manera ordenada -escalonada- la realización de alguna cosa. El proceso de producción estará constituido por las fases consecutivas en la elaboración de un producto. No por el nombrar el producto a obtener.

Ahora bien, se reitera lo ya dicho respecto a la expresión "estar de profármaco", que el señor memorialista en su opinión personal aduce que "es entendida y muy familiar para la persona versada en la materia, bien sea un médico, un químico farmaceuta (químico farmacéutico) o un formulador". Es necesario aclararle en este punto al interesado, que la legislación no dice, que si para la persona versada en el arte, el término con que reclaman la materia le es familiar

"debe quedar entendido" y perfectamente de finidas las estructuras químicas, sobre las que el solicitante pretende propiedad, aun sin estar suficiente mente descritos o sin estar descritos tales "esteres de profarmaco". La materia que se reivindique debe estar enteramente sustentada en descripción, no se debe aceptar en las reivindicaciones materia que no este perfectamente descrita, por el mero hecho de que la persona versada en la materia "conozca la definición" del "sustantivo" con el cual se pretende reclamar una materia, no descrita, ni perfectamente limitada.

-Nuevamente se hace la objeción que la reivindicación 10, no es clara puesto que se pretende caracterizar un proceso por los significados de unos sustituyentes. Proceso significa "continuar realizando cierta acción que requiere un orden"; procedimiento, "sucesión. Serie de cosas que siguen una a otra" y proceso "marcha hacia delante (progreso). Desarrollo o marcha de alguna cosa". Así pues, al hablar de proceso, nos estamos refiriendo a las diferentes etapas que componen de una manera ordenada -escalonada- la realización de alguna cosa. El proceso de producción estará constituido por las fases consecutivas en la elaboración de un producto.

Evaluación de la unidad de Invención:

El artículo 25 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: "La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo."

Se configura la falta de unidad inventiva, ya que la presente solicitud se refiere a la producción de derivados de ácidos 2-fenilamino-5-alquilfenil acetico representados por la fórmula I de la reivindicación 1, por la vía 1-fenil-5-alquil indol-2-ona, representado por la fórmula II de la reivindicación 1, porque se haciendo un extracto de la forma mezclada como fue reivindicado existen los siguientes grupos de invenciones:

a) Proceso para la producción de un compuesto (II) de fórmula la fórmula (I); proceso para la producción de compuestos III, VII y VIII (reivindicaciones 2, a, b, c, d, reivindicación 7 a, b, c, d)

- b) proceso para la producción de un compuesto de la fórmula VIII por reacción de un compuesto de fórmula XI con 2-cloro-N-(4-metilfenil)acetamida.
- c) Un proceso para la obtención de un compuesto de formula VIII por "disociación" de un compuesto de fórmula X.
- d)Un proceso para la formación de un compuesto de fórmula IX por "alquilación" de un compuesto de fórmula XII.
- e) Un proceso para la producción de un compuesto de fórmula VIII por la via de los compuestos IX, X, XII.

Dichos grupos no cumplen con el requisito de unidad de invención de acuerdo al art. 25 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	WO9911605	Certain 5-alkyl-2-arylaminophenylacetic acids and derivatives	11-marzo-1999

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

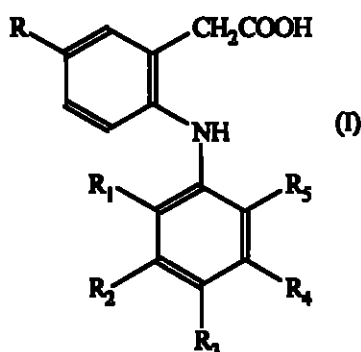
El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: ***"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación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

En cumplimiento con 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.

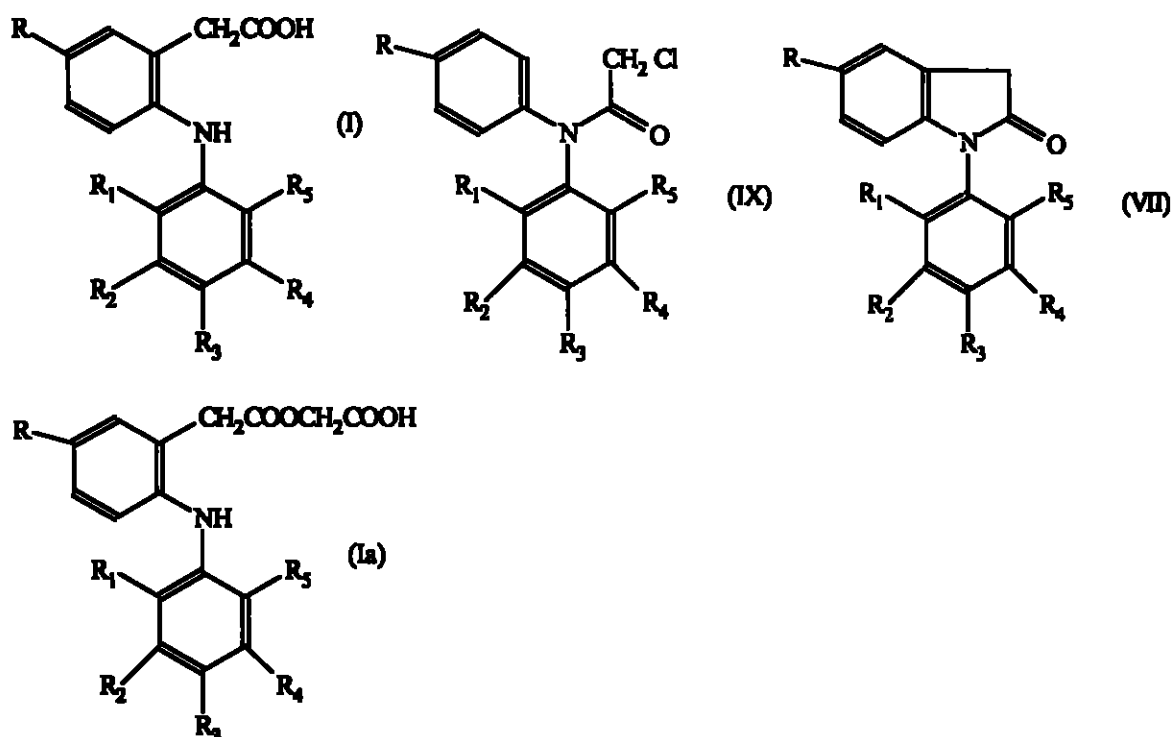
Evaluación de la Novedad:

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 se refiere un método de tratamiento obtener compuestos de fórmula (I), por reconfiguración de un compuesto de fórmula IX, y posterior aclación.



-La anterioridad D1 enseña, procesos, intermediarios, para obtener los compuestos de fórmula (I):



Además esta anterioridad enseña en las tablas 1, 2 y los ejemplos los compuestos que se enumeran como proceso en la reivindicaciones 9 y 11, igualmente se anticipa a describir los compuestos que en la solicitud en estudio, están también bajo la denominación fórmula (I), los intermediarios de fórmula VIII, VII, IX con el mismo proceso de acilación y oxidación para obtener la lactma y métodos de síntesis de los mismos, y los métodos reclamados en la solicitud en estudio, eran conocidos para obtener los intermediarios, .

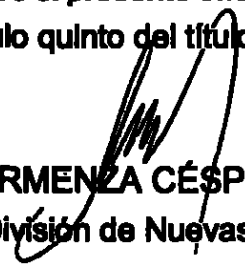
-Los compuestos que se que se reclaman en la presente solicitud en la reivindicación 9 y 11, se reitera están descritos en D1, pagina 2 a 4, tablas, I y 2, están hasta ésteres profármacos específicos, sobre los que la presente solicitud pretende propiedad con el argumento de una etapa nueva en el proceso de obtención de un intermediario, y por eso no dejan de ser del estado de la técnica. Un compuesto conocido no se le reestablece la novedad por el mero hecho de obtenerlo por un método de síntesis deferente.

Ahora con la modificación no se corrigió la falta de unidad inventiva sino que por el contrario se aumento la falta de unidad inventiva.

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

231
224

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la circular única No. 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 11 DIC 2006

CONCEPTO TÉCNICO No 1910	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202012
---------------------------------	--

232
225

PCT

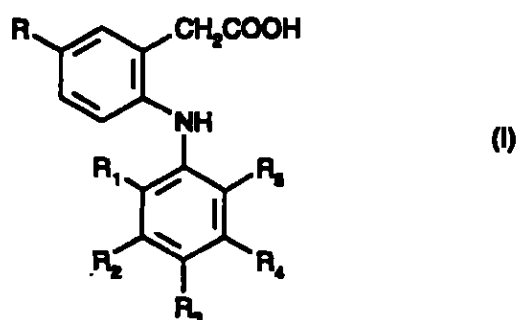
WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07C 229/42, A61K 32/195	A1	(11) International Publication Number: WO 99/11605 (43) International Publication Date: 11 March 1999 (11.03.99)
(21) International Application Number: PCT/EP98/05414 (22) International Filing Date: 26 August 1998 (26.08.98) (30) Priority Data: 60/069,837 28 August 1997 (28.08.97) US 60/057,803 28 August 1997 (28.08.97) US (71) Applicant (for all designated States except AT): NOVARTIS AG [CH/CH]; Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH). (72) Inventors: NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT MBH; Brunner Strasse 59, A-1235 Vienna (AT). FUJIMOTO, Roger, Aki; 21 Molly Stark Drive, Morristown, NJ 07960 (US). MCQUIRE, Leslie, Wighton; 17 Crown Drive, Warren, NJ 07059 (US). MUGRAGE, Benjamin, Biro; 10 Courter Street, Basking Ridge, NJ 07920 (US). VAN DUZER, John, Henry; 304 County Road 579, Asbury, NJ 08802 (US). XU, Daqiang; 12 Kathryn Drive, Whippany, NJ 07981 (US). (74) Agent: BECKER, Konrad; Novartis AG, Patent- und Markenabteilung, Lichtstrasse 35, CH-4002 Basel (CH).		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
(54) Title: CERTAIN 5-ALKYL-2-ARYLAMINOPHENYLACETIC ACIDS AND DERIVATIVES (I) (57) Abstract Disclosed are the compounds of formula (I), wherein R is methyl or ethyl; R₁ is chloro or fluoro; R₂ is hydrogen or fluoro; R₃ is hydrogen, fluoro, chloro, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy or hydroxy; R₄ is hydrogen or fluoro; and R₅ is chloro, fluoro, trifluoromethyl or methyl; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof; as selective COX-2 cyclooxygenase inhibitors.		

of undesirable side effects usually associated with the classical nonsteroidal antiinflammatory agents, such as gastrointestinal and renal side effects.

The invention relates to compounds of formula I



wherein R is methyl or ethyl;

R₁ is chloro or fluoro;

R₂ is hydrogen or fluoro;

R₃ is hydrogen, fluoro, chloro, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy or hydroxy;

R₄ is hydrogen or fluoro; and

R₅ is chloro, fluoro, trifluoromethyl or methyl;

pharmaceutically acceptable salts thereof; and

pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof.

A particular embodiment of the invention relates to the compounds of formula I wherein R is methyl or ethyl; R₁ is chloro or fluoro; R₂ is hydrogen; R₃ is hydrogen, fluoro, chloro, methyl or hydroxy; R₄ is hydrogen; and R₅ is chloro, fluoro or methyl; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable esters thereof.

A preferred embodiment relates to the compounds of formula I wherein R is methyl or ethyl; R₁ is fluoro; R₂ is hydrogen; R₃ is hydrogen, fluoro or hydroxy; R₄ is hydrogen; and R₅ is chloro; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof.

234
227

Another preferred embodiment of the invention relates to compounds of formula I wherein R is ethyl or methyl; R₁ is fluoro; R₂ is hydrogen or fluoro; R₃ is hydrogen, fluoro, ethoxy or hydroxy; R₄ is hydrogen or fluoro; and R₅ is chloro, fluoro or methyl; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof.

Further preferred are said compounds wherein R is methyl or ethyl; R₁ is fluoro; R₂-R₄ are hydrogen or fluoro; and R₅ is chloro or fluoro; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof.

A further embodiment of the invention relates to the compounds of formula I wherein R is methyl or ethyl; R₁ is fluoro; R₂ is fluoro; R₃ is hydrogen, ethoxy or hydroxy; R₄ is fluoro; and R₅ is fluoro; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof.

Another preferred embodiment of the invention relates to the compounds of formula I wherein R is methyl; R₁ is fluoro; R₂ is hydrogen; R₃ is hydrogen or fluoro; R₄ is hydrogen; and R₅ is chloro; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof.

Particular embodiments of the invention relate to compounds of formula I

(a) wherein R is methyl; R₁ is fluoro; R₂ is hydrogen; R₃ is hydrogen; R₄ is hydrogen; and R₅ is chloro; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof;

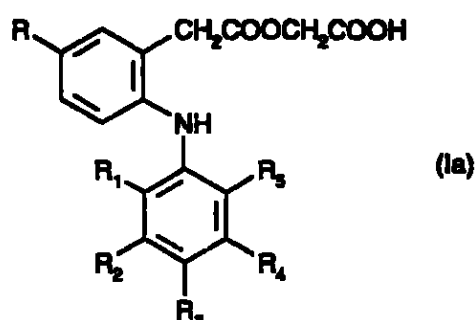
(b) wherein R is methyl; R₁ is fluoro; R₂ is hydrogen; R₃ is fluoro; R₄ is hydrogen; and R₅ is chloro; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof;

(c) wherein R is ethyl; R₁ is fluoro; R₂ is fluoro; R₃ is hydrogen; R₄ is fluoro; and R₅ is fluoro; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof; and

(d) wherein R is ethyl; R₁ is chloro; R₂ is hydrogen; R₃ is chloro; R₄ is hydrogen; and R₅ is methyl; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof.

The general definitions used herein have the following meaning within the scope of the present invention.

Pharmaceutically acceptable prodrug esters are ester derivatives which are convertible by solvolysis or under physiological conditions to the free carboxylic acids of formula I. Such esters are e.g. lower alkyl esters (such as the methyl or ethyl ester), carboxy-lower alkyl esters such as the carboxymethyl ester, nitrooxy-lower alkyl esters (such as the 4-nitrooxybutyl ester), and the like. Preferred are the compounds of formula Ia



wherein R and R₁-R₅ have meaning as defined hereinabove for compounds of formula I; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Pharmaceutically acceptable salts represent metal salts, such as alkaline metal salts, e.g. sodium, potassium, magnesium or calcium salts, as well as ammonium salts, which are formed e.g. with ammonia and mono- or di-alkylamines, such as diethylammonium salts, and with amino acids such as arginine and histidine salts.

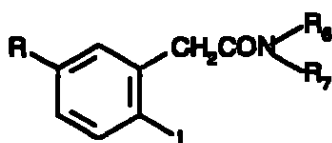
A lower alkyl group contains up to 7 carbon atoms, preferably 1 to 4 carbon atoms and represents for example methyl, ethyl, propyl or butyl, and may be straight chain or branched.

The compounds of the present invention are particularly useful or may be metabolically converted to compounds which are particularly useful as COX-2 selective cyclooxygenase inhibitors. They are thus particularly useful for the treatment of cyclooxygenase dependent

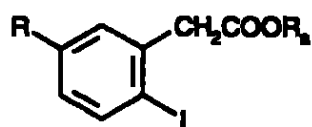
The antiarthritic effect of the compounds of the invention can be determined in the well-known chronic adjuvant arthritis test in the rat. Ophthalmic effects may be demonstrated using methods well known in the art.

The compounds of formula I can be prepared e.g.

(a) by coupling a compound of formula II or IIa



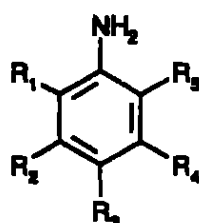
(II)



(IIa)

wherein R has meaning as defined above; R₆ is lower alkyl, preferably isopropyl; and R₆ and R₇ represent lower alkyl; or R₆ and R₇ together with the nitrogen atom represent piperidino, pyrrolidino or morpholino;

with a compound of formula III



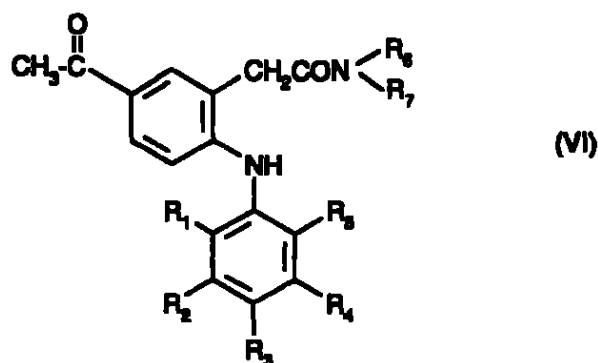
(III)

wherein R₁, R₂, R₃, R₄ and R₅ have meaning as defined above in the presence of copper and cuprous iodide to obtain a compound of formula IV or IVa

237
230

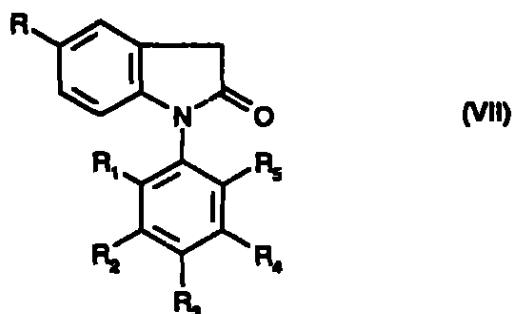
WO 99/11605

PCT/EP98/05414



wherein R₁-R₇ have meaning as defined herein which is in turn hydrogenolyzed and then hydrolyzed to obtain a compound of formula I wherein R represents ethyl; or

(c) by hydrolyzing a lactam of formula VII



wherein R and R₁-R₅ have meaning as defined herein, with a strong base; and

In the above processes, if desired, temporarily protecting any interfering reactive groups and then isolating the resulting compound of the invention; and, if desired, converting any resulting compound into another compound of the invention; and/or if desired converting a free carboxylic acid of the invention into a pharmaceutically acceptable ester derivative thereof; and/or if desired, converting a resulting free acid into a salt or a resulting salt into the free acid or into another salt.

~~238~~
231

For example, 5-methyl or 5-ethylanthranilic acid is converted to the ortho-diazonium derivatives followed by treatment with an alkali metal iodide in acid (e.g. sulfonic acid) to obtain 5-alkyl-2-iodobenzoic acid. Reduction to the corresponding benzyl alcohol (e.g. with diborane), conversion of the alcohol first to the bromide and then to the nitrile, hydrolysis of the nitrile to the acetic acid and conversion to the N,N dialkylamide according to methodology known in the art yields a starting material of formula II.

Alternatively, the starting materials of formula II wherein R is ethyl can be prepared by Friedel-Crafts acetylation of oxindole with e.g. acetyl chloride in the presence of aluminum chloride, reduction of the resulting ketone by e.g. catalytic hydrogenolysis, followed by hydrolytic cleavage of the resulting 5-ethyloxindole to 5-ethyl-2-aminophenylacetic acid. Diazotization in the presence of e.g. potassium iodide yields 5-ethyl-2-iodo-phenylacetic acid which is converted to an amide of formula II. Esters of formula IIa are prepared from the corresponding acids according to esterification methods known in the art.

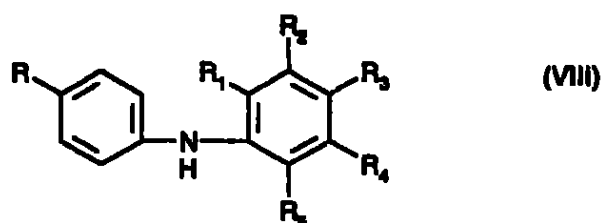
The anilines of formula III are either known in the art or are prepared according to methods well-known in the art or as illustrated herein.

The preparation of 5-ethyl substituted compounds according to process (b) is carried out under conditions of Friedel-Crafts acylation e.g. in the presence of aluminum chloride in an inert solvent such as 1,2-dichloroethane, followed by hydrogenolysis, e.g. using palladium on charcoal catalyst, preferably in acetic acid as solvent, at room temperature and about 3 atmospheres pressure.

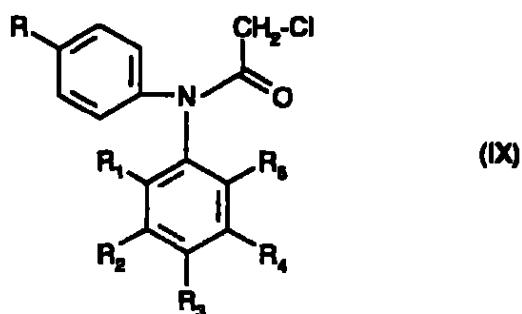
The starting materials of formula V are prepared generally as described under process (a) but starting with an amide of formula II in which R represents hydrogen, e.g. as described in J. Med. Chem. 33, 2358 (1990).

The preparation of the compounds of the invention according to process (c) can be carried out under conditions known in the art for the hydrolytic cleavage of lactams, preferably with a strong aqueous base, such as aqueous sodium hydroxide, optionally in the presence of an organic water miscible solvent such as methanol at elevated temperature in the range of about 50° to 100°C, as generally described in U.S. patent 3,558,690.

The oxindole starting materials are prepared by N-acylation of a diarylamine of the formula VIII



wherein R and R₁-R₅ have meaning as defined above with a haloacetyl chloride, preferably chloroacetyl chloride, advantageously at elevated temperature, e.g. near 100°C, to obtain a compound of the formula IX



wherein R and R₁-R₅ have meaning as defined hereinabove. Cyclization of a compound of formula IX is carried out under conditions of Friedel-Crafts alkylation in an inert solvent, such as dichlorobenzene, in the presence of Friedel-Crafts catalysts, e.g. aluminum chloride and ethylaluminum dichloride, at elevated temperature, e.g. at 120-175°C.

The diarylamines of formula VIII can be prepared by an Ullmann condensation as described hereinabove and other methods known in the art, e.g. a Buchwald coupling reaction.

For example, the diarylamines of formula VIII wherein R₁, R₂, R₄ and R₅ are fluoro and R₃ is hydrogen can be prepared by reacting the corresponding aniline (4-ethyl- or 4-methyl-aniline)

atmospheric pressure or under Parr hydrogenation at a temperature ranging from room temperature to about 50°C.

The invention includes any novel starting materials and processes for their manufacture.

Finally, compounds of the invention are either obtained in the free form, or as a salt thereof if salt forming groups are present.

The acidic compounds of the invention may be converted into metal salts with pharmaceutically acceptable bases, e.g. an aqueous alkali metal hydroxide, advantageously in the presence of an ethereal or alcoholic solvent, such as a lower alkanol. Resulting salts may be converted into the free compounds by treatment with acids. These or other salts can also be used for purification of the compounds obtained. Ammonium salts are obtained by reaction with the appropriate amine, e.g. diethylamine, and the like.

Compounds of the invention having basic groups can be converted into acid addition salts, especially pharmaceutically acceptable salts. These are formed, for example, with inorganic acids, such as mineral acids, for example sulfuric acid, a phosphoric or hydrohalic acid, or with organic carboxylic acids, such as (C₁-C₄)alkanecarboxylic acids which, for example, are unsubstituted or substituted by halogen, for example acetic acid, such as saturated or unsaturated dicarboxylic acids, for example oxalic, succinic, maleic or fumaric acid, such as hydroxycarboxylic acids, for example glycolic, lactic, malic, tartaric or citric acid, such as amino acids, for example aspartic or glutamic acid, or with organic sulfonic acids, such as (C₁-C₄)-alkylsulfonic acids (for example methanesulfonic acid) or arylsulfonic acids which are unsubstituted or substituted (for example by halogen). Preferred are salts formed with hydrochloric acid, methanesulfonic acid and maleic acid.

In view of the close relationship between the free compounds and the compounds in the form of their salts, whenever a compound is referred to in this context, a corresponding salt is also intended, provided such is possible or appropriate under the circumstances.

The compounds, including their salts, can also be obtained in the form of their hydrates, or include other solvents used for their crystallization.

The pharmaceutical compositions according to the invention are those suitable for enteral, such as oral or rectal, transdermal, topical, and parenteral administration to mammals,

with pentafluorobenzene in the presence of a strong base such as lithium amide or n-butyllithium, as generally described in J. of Fluorine Chemistry 5, 323 (1975).

Esters of the carboxylic acids of formula I are prepared by condensation of the carboxylic acid, in the form of a salt or in the presence of a base, with a halide (bromide or chloride) corresponding to the esterifying alcohol (such as benzyl chloroacetate) according to methodology well known in the art, e.g. in a polar solvent such as dimethyl formamide, and if required further modifying the resulting product.

For example, if the esterification product is itself an ester, such can be converted to the carboxylic acid, e.g. by hydrogenolysis of a resulting benzyl ester. Also if the esterification product is itself a halide, such can for instance be converted to the nitrooxy derivative by reaction with e.g. silver nitrate.

For example, the compounds of formula Ia are preferably prepared by condensing a salt of a carboxylic acid of formula I above with a compound of formula



wherein x is a leaving group and R_b is a carboxy protecting group to obtain a compound of formula I in carboxy protected form, and subsequently removing the protecting group R_b .

The esterification can be carried out under esterification conditions known in the art, e.g. in a polar solvent such as dimethylformamide, at a temperature in the range from room temperature to about 100°, preferably in the range from 40 to 60°.

The salt of the acid of formula Ia is preferably an alkali metal salt, e.g. the sodium salt, which may be prepared in situ.

Leaving group X is preferably halo, e.g. chloro or bromo, or lower alkylsulfonyloxy, e.g. methanesulfonyloxy.

The carboxy protecting group R_b is preferably benzyl.

The resulting benzyl esters can be converted to the free acids of formula Ia preferably by hydrogenolysis with hydrogen in the presence of e.g. a Pd/C catalyst in acetic acid at

242
235

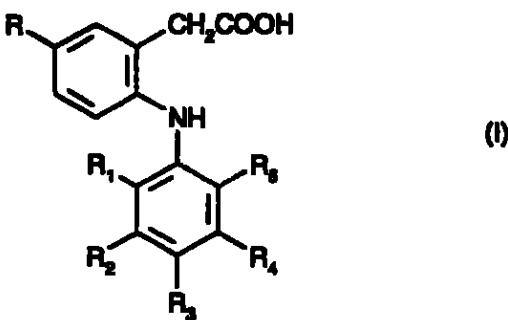


Table 1

Example No	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	m. p. °C
2	CH ₃	F	F	H	F	F	153-156
3	CH ₃	Cl	H	H	H	Cl	168-170
4 ¹	CH ₃	Cl	H	H	H	Cl	318-320
5 ²	CH ₃	Cl	H	H	H	Cl	>300
6	CH ₃	Cl	H	H	H	F	158-159
7	CH ₃	Cl	H	CH ₃	H	Cl	179-182
8	CH ₃	Cl	H	H	H	CH ₃	138-140
9	CH ₃	F	H	F	H	Cl	157-159
10	CH ₃	F	H	Cl	H	Cl	178-180
11	CH ₃	Cl	H	F	H	CH ₃	154-156
12	CH ₃ CH ₂	F	H	H	H	Cl	147-148
13	CH ₃ CH ₂	Cl	H	H	H	CH ₃	125-126
14	CH ₃ CH ₂	F	F	H	H	F	138-140

Example No	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	m. p. °C
15	CH ₃ CH ₂	F	F	C ₂ H ₅ O	F	F	131-132
16	CH ₃ CH ₂	Cl	H	F	H	F	160-162
17	CH ₃ CH ₂	Cl	H	Cl	H	F	169-171
18	CH ₃ CH ₂	F	F	H	F	F	165-169 ³
19	CH ₃ CH ₂	Cl	H	Cl	H	CH ₃	180-183
20	CH ₃ CH ₂	F	H	Cl	H	CH ₃	153-156
21	CH ₃ CH ₂	F	H	F	H	CH ₃	143-145
22	CH ₃ CH ₂	Cl	H	F	H	CH ₃	151-154
23	CH ₃	Cl	H	OH	H	F	180-182

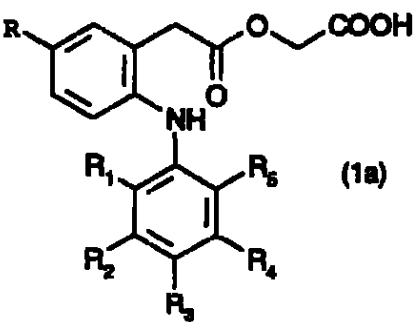
¹ - potassium salt; ² - sodium salt; ³ - after recrystallisation from cyclohexane.

The 5-ethyl-2-iodo-N,N-dimethylphenylacetamide starting material for Examples 12 to 17 is prepared as follows:

AlCl₃ (303g, 2.27 mol) is placed in a 3-necked flask fitted with a thermometer and a dropping funnel. While stirring DMF (50 ml) is added dropwise and the temperature rises to about 60°. The mixture is cooled down to 45°, and oxindole (33 g, 0.25 mol) is added in 3 portions. After an additional 10 minutes, acetyl chloride (38 ml, 0.5 mol) is added. The mixture is stirred for an additional 30 minutes at room temperature. The mixture is poured onto ice (3000 g). This results in the formation of a solid which is filtered off, washed first with water and then with cold methanol (1000 ml), and then dried to give 5-acetyloxindole.

The 5-acetyloxindole (54 g, 308 mmol), acetic acid (400 ml) and palladium on carbon (10%, 5 g) are combined and treated with hydrogen for 14 hours at 55 psi. The catalyst is removed by filtering through a bed of Celite, the filtrate is concentrated under reduced pressure and the residue is treated with ether to give 5-ethyloxindole

~~244~~
237



Similarly compounds of formula (1a), wherein the R substituents are as indicated in Table 2 are prepared:

Table 2

Example No	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	m. p. °C
25	CH ₃ CH ₂	Cl	H	Cl	H	CH ₃	123-125
26	CH ₃ CH ₂	Cl	H	H	H	Cl	124-126
27	CH ₃ CH ₂	F	H	F	H	Cl	142-144
28	CH ₃ CH ₂	Cl	H	Cl	H	F	132-134
29	CH ₃ CH ₂	Cl	H	H	H	F	106-108
30	CH ₃	F	H	Cl	H	Cl	148-150
31	CH ₃	Cl	H	H	H	Cl	125-126
32	CH ₃	Cl	H	H	H	F	96-98
33	CH ₃	F	H	F	H	Cl	

245
238**Example 34**

5-Ethyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoroanilino)phenylacetic acid (1.0 g, 3.06 mmol) in THF (100 ml) is treated with 1 N sodium hydroxide (3.06 ml, 3.06 mmol) for 1 hour. The mixture is concentrated on a rotovap and the residue is then treated and evaporated to dryness first with THF (2 x 100 ml) and then with benzene (2 x 100 ml). The remaining off-white sodium salt of 5-ethyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoroanilino)phenylacetic acid is dried under high vacuum overnight. The sodium 5-ethyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoroanilino)phenylacetate (2.0 g, 6.2 mmol) is dissolved in DMF (70 ml) and treated with 1-bromo-4-chlorobutane (1.2 g, 6.9 mmol) at room temperature overnight. The reaction mixture is concentrated under high vacuum (35-50 mbar) on a rotovap. The resulting oil is partitioned between water (200 ml) and Et₂O (200 ml). The organic layer is washed with brine (100 ml), dried (MgSO₄) and concentrated on a rotovap to give the chlorobutyl ester as a light-brown oil. The chlorobutyl ester is dissolved in CH₃CN (100 ml) and treated with silver nitrate (8.7 g, 50 mmol) at reflux temperature for 18 hours. The reaction is cooled to room temperature and the solvent removed on a rotovap. The residue is partitioned between CH₂Cl₂ (200 ml) and water (200 ml). The organic layer is dried (MgSO₄), concentrated and flash-chromatographed (5% EtOAc/hexane) to give nitrooxybutyl 5-ethyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoroanilino)phenylacetate as a clear oil.

Example 35

Sodium 5-ethyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoroanilino)phenylacetate (7.3 g, 20.9 mmol) is dissolved in DMF (100 ml) and treated with benzyl 2-methyl-2-bromopropionate (6.2 g, 24.2 mmol) at 50° for 96 hours. The reaction mixture is cooled to room temperature, and concentrated under high vacuum (35-50 mbar) on a rotovap. The resulting oil is partitioned between water (200 ml) and Et₂O (200 ml). The organic layer is washed with brine (100 ml), dried (MgSO₄) and concentrated on a rotovap to give a light-brown oil. Flash chromatography (0-10% EtOAc/hexane) on silica-gel gives the ester as a light-red oil. The ester (1.5 g, 3.0 mmol) is dissolved in EtOAc (150 ml) and hydrogenated (55 psi) with a 10% Pd/C (0.3 g) catalyst for 1 hour. The catalyst is removed by filtration through Celite (500 ml). Evaporation on a rotovap followed by trituration with hexanes gives 1-carboxy-1-methylethyl 5-ethyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoroanilino)phenylacetate as a crystalline white solid, m.p. 104-108°.

Z46
239**Example 36**

Isopropyl 5-methyl-2-(2'-fluoro-6'-trifluoromethylanilino)phenylacetate (2.9 g, 8.4 mmol) is dissolved in methanesulfonic acid (25 ml) and stirred at room temperature for 8 hours. The reaction mixture is slowly added to 200 ml of ice in a beaker. After the ice has melted, the solution is stirred to produce a white solid which is isolated by filtration. The solid is flash chromatographed on silica-gel using 35% EtOAc as an eluant to give 5-methyl-2-(2'-fluoro-6'-trifluoromethylanilino)phenylacetic acid as a white solid, m.p. 155-156°.

The starting material is prepared as follows:

2-Iodo-5-methylphenylacetic acid (20.0 g, 72 mmol) and a catalytic amount of 98% sulfuric acid (0.2 ml) are dissolved in isopropyl alcohol (200 ml) and heated to reflux temperature for 48 hours. The solvent is removed on a rotovap and the residual oil partitioned between EtOAc (500 ml) and saturated NaHCO₃ solution (500 ml). The organic layer is separated, dried (MgSO₄) and concentrated on a rotovap. The residual oil is distilled using a kugelrohr apparatus to give a clear, colorless oil which solidifies on standing at room temperature to give isopropyl 2-iodo-5-methylphenylacetate, m.p. 48-50°.

Isopropyl 2-iodo-5-methylphenylacetate (10.0 g, 31 mmol), 2-amino-3-fluorobenzotrifluoride (20.0 g, 111 mmol), copper powder (1.1 g, 16 mmol), copper (I) iodide (3.1 g, 16 mmol) and K₂CO₃ (4.3 g, 31 mmol) are stirred together in xylenes (200 ml). The reaction mixture is heated to reflux temperature for 48 hours. While still slightly warm (40°) the brown suspension is filtered through a pad of Celite, which in turn is rinsed with toluene (100 ml). The filtrate is evaporated on a rotovap and then flash chromatographed on silica-gel using 3-4% EtOAc in hexanes as the eluant. The product, isopropyl 5-methyl-2-(2'-fluoro-6'-trifluoromethylanilino)phenyl acetate, is isolated as a pale yellow oil.

Example 37

Similarly 5-methyl-2-(2',4'-dichloro-6'-trifluoromethylanilino)phenylacetic acid, m.p. 157-158° is prepared by a process as described in Example 36.