

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: S-151 85 Södertälje,
Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje,
Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **JOSE ANTONIO LLOREDA**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.681 TP 10.784

④

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: **ELMAN, Björn; ERBACK, Silke; THIEMERMANN, Eric.**

Dirección: Skolgatan 22, S-195 34 Märsta; Kirchgasse 6B, CH-5742 Kölliken;
Route de L'Aurore 2D, CH-1700 Fribourg.

Nacionalidad o Domicilio: **SUECIA y SUIZA**

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE01/01897

Fecha: Septiembre 5, 2001

Publicación Internacional No. WO 02/20523 A1

Fecha: Marzo 14, 2002

⑥

**Título (54) "PROCESO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE IMIDAZOPIRIDINA
SUSTITUIDO"**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04

A61K 31/44 // 31/435

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

SE

(32) Fecha

Septiembre 7, 2000

(31) Número de Solicitud

0003186-4

⑨

Comprobante de Pago No. 02-86.471 y 03-11.827

Fecha: Diciembre 24, 2002 y Febrero 17, 2003

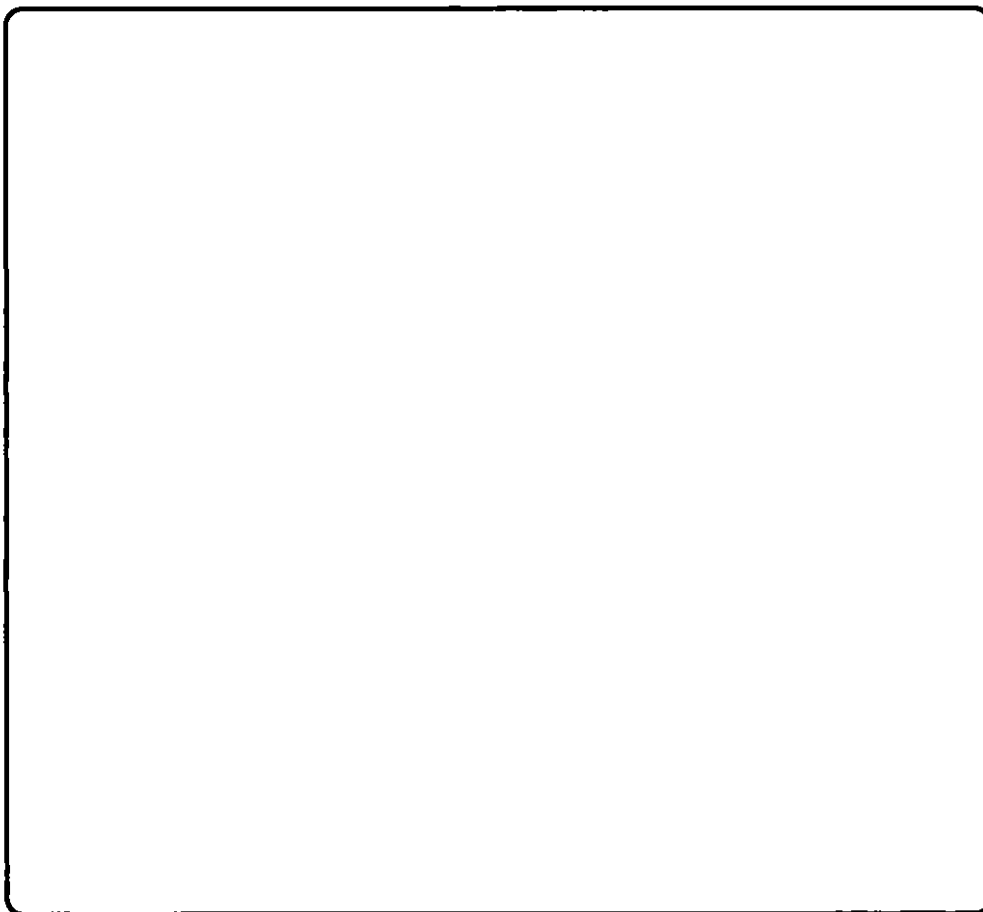
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JOSÉ ANTONIO LLOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.661 Bta. T.P. 10.784



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089 Radicacion : 03018364 00000000 Folios: 57
Fecha (AMD): 2003-03-04 15:43:25
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2620 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 86,471
FECHA : DICIEMBRE 24 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3139931	24/12/2002	149,623,700.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
		TOTAL :	\$ 378,000.00

SGN: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

 RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

NIT : 800176089-2



Industria y Comercio

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 03 - 11,827
FECHA : FEBRERO 17 DE 2003

Radicacion : 03018364 00000000
Fecha (AMD): 2003-03-04 15:49:25
Tramite : 011 PCT-PATENT 373 FASE HACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 57
CIA

***** C O N S I G N A C I O

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8284102	17/02/2003	898,000.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	22,000.00
	TOTAL :	\$ 22,000.00



SON: VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **JOSE ANTONIO LLOREDA** y/o **AURA DUEÑAS RODRIGUEZ** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **ANGELA MARIA RESTREPO** y/o **ALICIA LLOREDA** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

5

TRADUCCION OFICIAL No. 135

LEGALIZACION de un documento presentado simultáneamente en inglés y español. PODER de representación legal otorgado a JOSÉ LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA por AstraZeneca Aktiebolag.

Dado y firmado: marzo 23, 2000

Firmado: Susan Margaret Evans
Director, Jefe de Marcas

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD) SIMULTANEAMENTE EN INGLES Y ESPAÑOL.

Firmado: (firma ilegible)
Notario Público



REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

No. D 617801

Fecha: mayo 15, 2000

Este documento lleva la firma/sello de

J.B. Hodgson

Quien actúa en su condición de Notario Público

Firmado por: B. Amarteifio

(firma ilegible)

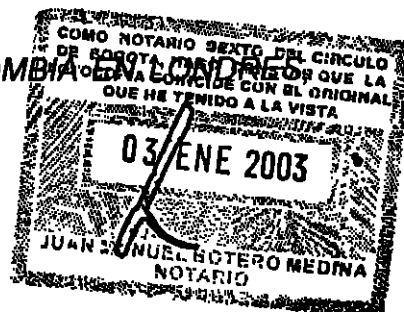
Principal Secretario de Estado de su Majestad para
Asuntos Extranjeros y del Commonwealth

Hay sello en altorrelieve y plano de la Foreign and Commonwealth Office de
Londres.

CERTIFICACION DEL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN LONDRES
EN ESPAÑOL.

Firmado: Jaime Lozada Perdomo
Cónsul General

Sello del Consulado General de Colombia en Londres



[Signature]
ANITA SALAMANCA DE ASHBY
TRADUCTORA DE...
RES MINJUSTICIA 2002

CERTIFICACION EN ESPAÑOL DEL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN LONDRES.

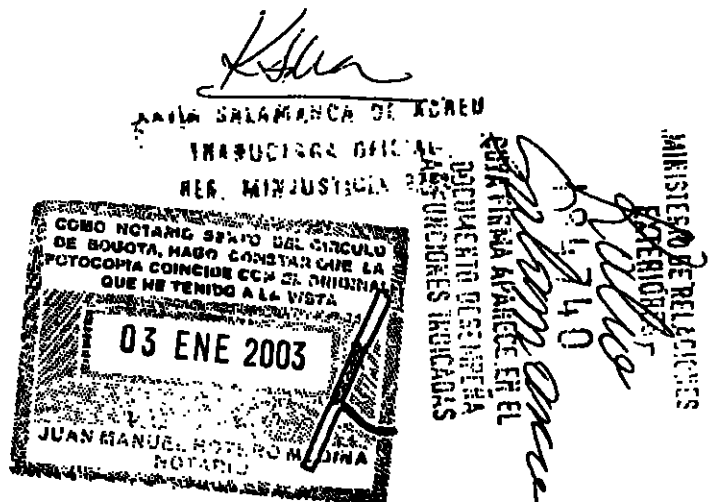
Firmado: **JAIME LOZADA PERDOMO**
Cónsul General

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
SANTA FE DE BOGOTA

CERTIFICA la firma y el cargo del funcionario consular **JAIME LOZADA**, bajo el número **182199** el día junio 14, 2000.

(Firma ilegible)

JEFE DE LEGALIZACIONES
Santafé de Bogotá, D.C.



LA SEÑALADA
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2000 JUN 19 17:00
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTA D.C.



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR, 15-19 GREAT TITCHFIELD STREET, LONDON W1P 7FB
 TELEPHONE 020-7637 9893 • TELEFAX 020-7637 5604
 E-MAIL consulco@consulco.demon.co.uk

El suscrito Cónsul General de Colombia en Londres, vistos los documentos presentados ante este Despacho,

CERTIFICA

Que, **J. B. HODGSON**, Notario Público de Macclesfield, Inglaterra, Gran Bretaña, autenticó la firma del Documento precedente y su firma se encuentra certificada por **B. AMARTEIFIO**, Oficial del Ministerio de Relaciones Exteriores Británico, firma que a su vez se encuentra registrada en este Consulado General.

Que, **ASTRAZENECA AKTIEBOLAG**, es una Sociedad constituida, organizada y existente en Sodertalje, Suecia, y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de ese país.

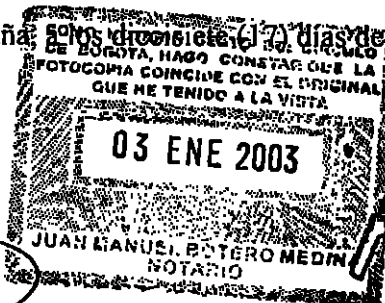
Que, **SUSAN MARGARET EVANS**, en su calidad de Directora, de la mencionada Sociedad, debidamente autorizada otorga el Documento precedente, y su firma se encuentra autenticada por **J. B. HODGSON**, Notario Público de Macclesfield, Inglaterra, Gran Bretaña.

El Cónsul General no asume responsabilidad por el contenido del mencionado documento.

Dado en Londres, Inglaterra, Gran Bretaña, a los diecisiete (17) días del mes de Mayo de 2000.

Certificación No. 05/0681

Derechos: US\$ 106,00 CANCELADOS



MINISTERIO DE RELACIONES
 EXTERIORES
 197199
 Vainic
 CUBA FIRMA APARECE EN EL
 DOCUMENTO DESENTEÑA
 LOS FOLIOS INDICADOS

JAMME LOZADA PERDOMO
 Cónsul General



IH

NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
 2000 JUN 14 2:44
 Jefe de Legación
 SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

Los abajo firmados, AstraZeneca Aktiebolag, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a JOSE LLOREDA CAMACHO, y/o JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso. 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO, y/o JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones y reclamos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias; y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO, y/o JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro, así como para sustituir el presente.

Dado y firmado el 23 de Marzo de 2000

The undersigned, AstraZeneca Aktiebolag, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

of

Sodertalje, Sweden,

hereby appoint JOSE LLOREDA CAMACHO, and/or JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1 of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE LLOREDA CAMACHO, and/or JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, or one of them appointed, are especially authorized to represent us before the administrative, judicial and administrative authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps to the said end; to file petitions, declarations, claims, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to make amendments, oppositions and appeals, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition; where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required; and we hereby declare from now on valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors JOSE LLOREDA CAMACHO, and/or JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property, as well as to substitute these presents.

Given and signed this 23rd Day of MARCH 2000

S. Evans
SUSAN MARGARET EVANS
NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de { ss
Condado de
A los días del mes de de 19
comparecí personalmente ante mí, Notario Público
en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que es/son
la persona descrita y firmante del documento que precede,
declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y
propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de { ss
Condado de
A los días del mes de de 19
comparecí personalmente ante mí, Notario Público
en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que es/son
la persona descrita y firmante del documento que precede,
declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y
propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

~~Estados Unidos de América~~
~~Estado de~~ { ss
~~Condado de~~
Hoy 23 de Marzo de 19x2000, compareció
Susan Margaret Evans, a quien conozco y de
quien me consta que firmó el anterior documento, y quien
debidamente juramentado declaró y dijo que él es
Director, Jefe de Marcas de AstraZeneca
Aktiebolag
la compañía nombrada en el documento, que antecede, una
sociedad debidamente organizada y existente conforme a las
leyes de ~~Estados Unidos de América~~ Suecia
~~Estados Unidos de América~~, domiciliada en la ciudad de
Sodertalje, ~~xxx Condado de~~ Suecia,
~~Estados Unidos de América~~ y legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha determinado; que el declarante está
autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el
sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de
ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento
está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación
firmados en ~~Estados Unidos de América~~
con fecha ~~xxx~~, y certifica que de conformidad
con la legislación de dicho Estado la anterior declaración
juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que
ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

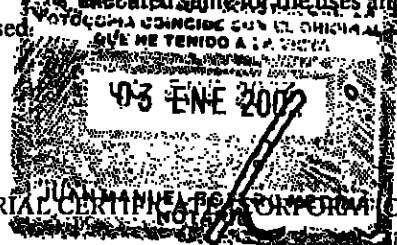
United States of America
State of { ss.
County of
On this day of 19, personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the above
mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly acknowledged
to me that executed same for the uses and purposes
therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of { ss.
County of
On this day of 19, personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the above
mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly acknowledged
to me that executed same for the uses and purposes
therein expressed.



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

~~United States of America~~
~~State of~~ { ss.
~~County of~~
On this 23 day of March of 2000, ~~xxx~~, personally
came SUSAN MARGARET EVANS
to me known, and known to me to be the person who signed the
foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose
and say that he is the
DIRECTOR, HEAD OF TRADE MARKS
of AstraZeneca

Aktiebolag
the company named within, a
a Corporation organized and existing under the laws of the ~~xxx~~
~~State of~~ Sweden ~~United States of~~
~~America~~, domiciled at the City of Sodertalje, Sweden
~~County of~~ ~~State of~~
~~United States of America~~, and legally constituted for a period of
tenure not yet expired; that the deponent is authorized by said
Company to confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose
for which this instrument is granted is included within the
corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of
Incorporation of said Corporation executed at
~~State of~~ under date of
and hereby certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts
therein contained are true, which he attests.

Handwritten signature: TB/H...

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

No. **D617801**

Date **15 May, 2000**

This document bears
the signature / seal of **J B Hodgson**

Acting in the capacity of **Notary Public**

Signed by: **B. Amarteifio**



*For Her Majesty's Principal Secretary of State
For Foreign and Commonwealth Affairs*

toho

10, 11 y 12

forjado

9 Extracto

202050

08-07-03

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/ SE 01/01897

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC7: C07D 471/04, C07D 213/803, C07D 213/82,

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC7: C07D

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

SE, DK, FI, NO clases como arriba

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM, ABS DATA

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 9955706 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), Noviembre 4, 1999 (04.11.99), página 7 - página 12; página 39 - página 45, reivindicaciones 8, 9 --	1-10
X	EP 0308917 A2 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD), Marzo 29, 1989 (29.03.89), página 8	1-7
A	EP 0033094 A1 (SCHERING CORPORATION), Agosto 5, 1981 (05.08.81), página 8, reivindicaciones 10 -- -----	1-10

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

Enero 4, 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

17-01-2002

Nombre y dirección de correo de ISA/
Swedish Patent Office
Box 5055. S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +468 666 02 86

Funcionario autorizado

Gerd Strandell/EÖ
Tel. No. +468 782 25 00

24
12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 01/01897

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO 9955706 A1	04/11/99	AU	727349	B	14/12/00
		AU	4300699	A	16/11/99
		AU	4300799	A	16/11/99
		AU	9098998	A	22/03/99
		BR	9909995	A	26/12/00
		BR	9909996	A	26/12/00
		CN	1306533	T	01/08/01
		CN	1307577	T	08/08/01
		EP	1011653	A	28/06/00
		EP	1073656	A	07/02/01
		EP	1073657	A	07/02/01
		JP	2001514215	T	11/09/01
		NO	20001087	A	02/03/00
		NO	20005450	A	22/12/00
		NO	20005451	A	27/12/00
		PL	338982	A	04/12/00
		SE	9801526	D	00/00/00
		US	6245818	B	12/06/01
		WO	9955705	A	04/11/99
EP 0308917 A2	29/03/89	AU	2278388	A	06/04/89
		CN	1033628	A	05/07/89
		DK	532088	A	25/03/89
		FI	884318	A	25/03/89
		GB	8722488	D	00/00/00
		HU	48245	A	29/05/89
		HU	201934	B	28/01/91
		IL	87809	D	00/00/00
		JP	1151579	A	14/06/89
		NO	884231	A	28/03/89
		US	4920129	A	24/04/90
		ZA	8806831	A	30/05/89

~~28~~
13

**Solicitud Internacional No.
PCT/SE 01 01897**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 01/01897

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 471/04, C07D 213/803, C07D 213/82

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM. ABS DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9955706 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 4 November 1999 (04.11.99), page 7 - page 12; page 39 - page 45, claims 8, 9	1-10
X	EP 0308917 A2 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD), 29 March 1989 (29.03.89), page 8	1-7
A	EP 0033094 A1 (SCHERING CORPORATION), 5 August 1981 (05.08.81), page 8, claim 10	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

4 January 2002

17-01-2002

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Gerd Strandell/EÖ

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

06/11/01

International application No.
PCT/SE 01/01897

Patent document cited in search report				Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO	9955706	A1	04/11/99	AU	727349	B	14/12/00
				AU	4300699	A	16/11/99
				AU	4300799	A	16/11/99
				AU	9098998	A	22/03/99
				BR	9909995	A	26/12/00
				BR	9909996	A	26/12/00
				CN	1306533	T	01/08/01
				CN	1307577	T	08/08/01
				EP	1011653	A	28/06/00
				EP	1073656	A	07/02/01
				EP	1073657	A	07/02/01
				JP	2001514215	T	11/09/01
				NO	20001087	A	02/03/00
				NO	20005450	A	22/12/00
				NO	20005451	A	27/12/00
				PL	338982	A	04/12/00
				SE	9801526	D	00/00/00
				US	6245818	B	12/06/01
				WO	9955705	A	04/11/99
EP	0308917	A2	29/03/89	AU	2278388	A	06/04/89
				CN	1033628	A	05/07/89
				DK	532088	A	25/03/89
				FI	884318	A	25/03/89
				GB	8722488	D	00/00/00
				HU	48245	A	29/05/89
				HU	201934	B	28/01/91
				IL	87809	D	00/00/00
				JP	1151579	A	14/06/89
				NO	884231	A	28/03/89
				US	4920129	A	24/04/90
				ZA	8806831	A	30/05/89

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

06/11/01

International application No.
PCT/SE 01/01897

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP	0033094	A1	05/08/81	SE	0033094 T3	
				AU	540840 B	06/12/84
				AU	6633781 A	30/07/81
				CA	1167845 A	22/05/84
				DE	3166531 D	00/00/00
				DK	25081 A	24/07/81
				ES	498643 A	16/11/82
				FI	810147 A	24/07/81
				GR	72960 A	19/01/84
				HK	94187 A	18/12/87
				HU	185857 B	28/04/85
				IE	50682 B	11/06/86
				IL	61939 A	31/01/86
				JP	56113782 A	07/09/81
				KR	8500240 B	12/03/85
				MY	76087 A	31/12/87
				NO	157781 B,C	08/02/88
				NO	810198 A	24/07/81
				NZ	196071 A	31/05/84
				OA	6727 A	30/06/82
				PT	72370 A,B	01/02/81
				SG	70887 G	04/03/88
				ZA	8100219 A	27/01/82

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Marzo 14 de 2002 (14.03.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 02/20523 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 471/04,
213/803, 213/82

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE01/01897 ✓

(22) Fecha de Registro Internacional: Septiembre 5 de 2001
(05.09.2001)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

0003186-4 Septiembre 7 de 2000 (07.09.2000) SE

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): ASTRAZENECA AB (SE/SE); S-151 85 Södertälje (SE)

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente):
ELMAN, Björn [SE/SE]; Skolgatan 22, S-195 34 Märsta (SE). ERBACK,
Silke [DE/CH]; Kirchgasse 6B, CH-5742 Kolliken (CH).
THIEMERMANN, Eric [DE/CH]; Route de L'Aurore 2D, CH-1700
Fribourg (CH).

(74) Agentes: ASTRAZENECA AB; Global Intellectual Property, S-151
85 Södertälje (SE).

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

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

Declaraciones según la Regla 4.17:

- en cuanto a la facultad del solicitante para aplicar y obtener una patente (Regla 4.17 (ii)) para los siguientes estados: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- de la calidad de inventor (Regla 4.17 (iv)) para Estados Unidos de América solamente
- de la calidad de inventor (Regla 4.17 (iv)) para Estados Unidos de América solamente
- de la calidad de inventor (Regla 4.17 (iv)) para Estados Unidos de América solamente

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "PROCESO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE IMIDAZOPIRIDINA SUSTITUIDO"

(57) Resumen: La presente invención proporciona un nuevo proceso para la preparación a gran escala de un compuesto de imidazopiridina sustituido de fórmula (I) donde R¹ es un grupo alcoxi C₁-C₆ ó NH₂, que comprende la etapa de reaccionar un compuesto de fórmula (2) con un compuesto 3-halo-2-butanona en ciclohexanona.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



INTERNATIONAL BUREAU OF PATENT COOPERATION
35, rue de la Harpe, CH-1015, Genève, Suisse
P.O. Box 6834, CH-1211, Genève, Suisse
P.O. Box 18, Armonk, NY 10504, USA

(43) International Publication Date
14 March 2002 (14.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/20523 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 471/04,
213/803, 213/82

(21) International Application Number: PCT/SE01/01897

(22) International Filing Date:
5 September 2001 (05.09.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0003186-4 7 September 2000 (07.09.2000) SE

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ELMAN, Björn
[SE/SE]; Skolgatan 22, S-195 34 Märsta (SE). ERBACK,
Silke [DE/CH]; Kirchgasse 6B, CH-5742 Källiken (CH).
THIEMERMANN, Eric [DE/CH]; Route de L'Aurore
2D, CH-1700 Fribourg (CH).

(74) Agent: ASTRAZENECA AB; Global Intellectual Prop-
erty, S-151 85 Södertälje (SE).

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

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, 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, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE,
SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU,
ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,
SZ, TZ, 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, TR),
OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only
- of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only
- of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING A SUBSTITUTED IMIDAZOPYRIDINE COMPOUND

(57) Abstract: The present invention provides a new process for large-scale preparation of substituted imidazopyridine compound of formula (I) wherein R¹ is C₁-C₆ alkoxy or NH₂ group, comprising the step of reacting a compound of formula (2) with a 3-halo-2-butanone compound in cyclohexanone.

WO 02/20523 A1

27
19

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 100145-1 WO	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/SE01/01897	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 05.09.2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 07.09.2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC ⁷ C07D 471/04, C07D 213/803, C07D 213/82		
Solicitante AstraZeneca AB et al		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>3</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de <u> </u> páginas.	
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 13.03.2002	Fecha de terminación de este reporte 20.11.2002
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: Patent-och registreringsverket Telex Box 5055 17978 S-102 42 STOCKHOLM PATOREG-S Facsimile No. 08-667 72 88	Funcionario autorizado Gerd Strandell/BS Teléfono No.08-782 25 00

Forma PCT/IPEA/409 (carátula) (Enero 1998)

I. Bases del reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional:*

☒ la solicitud internacional según se presentó originalmente

☐ la descripción:

Páginas _____, según se presentaron originalmente
Páginas _____, presentadas con la demanda

Páginas _____, presentadas con la carta de _____

☐ las reivindicaciones:

Páginas _____, según se presentaron originalmente

Páginas _____, según se enmendaron (junto con cualquier declaración) de conformidad con el artículo 19

Páginas _____, presentadas con la demanda

Páginas _____, presentadas con la carta de _____

☐ los dibujos:

Páginas _____, según se presentaron originalmente

Páginas _____, presentadas con la demanda

Páginas _____, presentadas con la carta de _____

☐ la secuencia que enumera parte de la especificación:

Páginas _____, según se presentaron originalmente

Páginas _____, presentadas con la demanda

Páginas _____, registradas con la carta de _____

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).

☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).

☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

☐ la descripción, páginas _____

☐ las reivindicaciones, Nos. _____

☐ los dibujos, páginas _____

5. Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

* Las páginas de remplazo que se han proporcionado a la Oficina que recibe en respuesta a una invitación según el Artículo

14 a las que se hace referencia en este informe como "registradas originalmente" y se anexan a este informe ya que no contienen enmiendas (Norma 70.16 y 70.17).

** Cualquier página de remplazo que contenga dichas enmiendas debe hacerse referencia bajo el ítem I y anexarse a este informe.

23
21

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL		Solicitud internacional No. PCT/SE01/01897	
V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación			
1. Afirmación			
Novedad (N)	Reivindicaciones	1-10	SI
	Reivindicaciones		NO
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones	1-10	SI
	Reivindicaciones		NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones	1-10	SI
	Reivindicaciones		NO
2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)			
Los siguientes documentos son citados:			
D1)	WO 9955706 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 4 de Noviembre de 1999 (04.11.99), página 7- página 12; página 39- página 45, reivindicaciones 8, 9.		
D2)	EP 0308917 A2 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD), 29 de Marzo de 1989 (29.03.89), página 8.		
El proceso reivindicado para preparar 2,3-dimetilimidazol[1,2-a]piridina de fórmula (I) difiere del proceso conocido a partir de D1 o del proceso similar conocido a partir de D2, por ser realizado en "ciclohexanona". La ciclohexanona no es usada únicamente en la presente invención como un solvente sino también como un reactivo. El solicitante ha mostrado que el uso de ciclohexanona tiene efectos valiosos inesperados benéficos sobre la técnica anterior conocida. Por consiguiente, ninguna cita individual o combinación obvia de las citas revelan la materia objeto de las reivindicaciones 1-10. Además, el solicitante ha mostrado que el proceso reivindicado puede ser usado para la producción a gran escala de imidazopiridinas sustituidas con buen rendimiento. El resultado alcanzado no es obvio para una persona versada en la materia. Por consiguiente, la invención reivindicada en las reivindicaciones 1-10 es novedosa, y se considera que cumple con los requerimientos de nivel inventivo, y aplicación industrial.			

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 100145-1 WO	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/SE01/01897	International filing date (day/month/year) 05.09.2001	Priority date (day/month/year) 07.09.2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 471/04, C07D 213/803, C07D 213/82		
Applicant AstraZeneca AB et al		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 3 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
- These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 13.03.2002	Date of completion of this report 20.11.2002
Name and mailing address of the IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. 08-667 72 88	Authorized officer Gerd Strandell/BS Telephone No. 08-782 25 00

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 1998)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE01/01897

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement) under article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheet/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2 (c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE01/01897

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	<u>1-10</u>	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	<u>1-10</u>	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1-10</u>	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

The following documents are cited:

D1) WO 9955706 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 4 November 1999
(04.11.99), page 7 - page 12; page 39 - page 45,
claims 8, 9

D2) EP 0308917 A2 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD),
29 March 1989 (29.03.89), page 8

The claimed process for preparing a 2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridine of formula (I) differs from the process known from D1, or the similar process known from D2, by being performed in "cyclohexanone". Cyclohexanone is not only used in the present invention as a solvent but also as a reagent. The applicant has shown that the use of cyclohexanone has valuable unexpected beneficial effects over the known prior art.

Thus, no individual citation or obvious combination of citations discloses the subject matter of claims 1 - 10. Furthermore, the applicant has shown that the claimed process can be used for large-scale production of substituted imidazopyridines in good yield. The achieved result is not obvious to a person skilled in the art.

Consequently, the invention claimed in claims 1-10 is novel, and is considered to fulfil the requirements of inventive step, and industrial applicability.

**"PROCESO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE
IMIDAZOPIRIDINA SUSTITUIDO"**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un nuevo proceso para la preparación a gran escala de un compuesto de imidazopiridina sustituido de fórmula (I) donde R^1 es un grupo alcoxi C_1-C_6 ó NH_2 , que comprende la etapa de reaccionar un compuesto de fórmula (2) con un compuesto 3-halo-2-butanona en ciclohexanona.

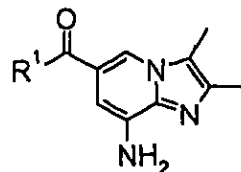
PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE UN COMPUESTO DE IMIDAZOPIRIDINA SUSTITUIDO

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con un nuevo proceso para la preparación de un compuesto de imidazopiridina sustituido, más específicamente un nuevo proceso para la preparación de una 2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina sustituida en la posición 6 por un grupo carboxialquilo o carboxamido. En aspectos adicionales, la presente invención también se relaciona con nuevos intermediarios usados en el proceso.

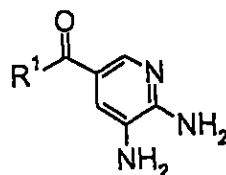
ANTECEDENTES Y ARTE ANTERIOR

La presente invención se relaciona con un nuevo proceso adecuado para la preparación a gran escala de un compuesto de imidazopiridina sustituido de fórmula (1),



(1)

donde R¹ es un grupo alcoxi C₁-C₆ ó NH₂, que comprende la etapa de reaccionar un compuesto de la fórmula (2)

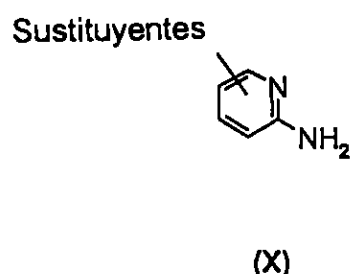


(2)

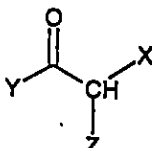
27 39

donde R¹ es un grupo alcoxi C₁-C₆ ó NH₂, con un compuesto 3-halo-2-butanona en ciclohexanona.

Una reacción similar se describe en EP 33094, EP 204 285, EP 228 006, EP 308 917, y WO 99/55706 donde un compuesto de aminopiridina sustituido de la fórmula general (X)

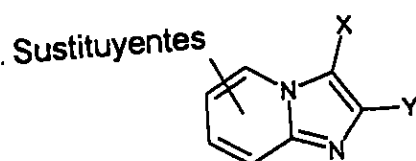


se reacciona con una compuesto de la fórmula



donde X es i.a. H, CH₃ ó un grupo éster, como COOCH₃ o COOC₂H₅, Y es i.a. CH₃, CH₂CH₃, y

Z es un grupo saliente, como halógeno, mesilo o tosilo, para proporcionar un compuesto de la estructura general



donde X y Y son como arriba se describen.

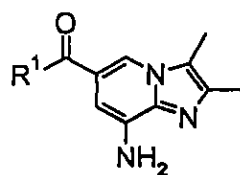
La reacción se realiza en un solvente inerte, como acetona, alcoholes, benceno, N, N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, cloroformo; o dietil eter, preferiblemente a una temperatura elevada, y opcionalmente en presencia de una base orgánica o inorgánica.

La reacción se caracteriza por tiempos largos de reacción, por ejemplo, 16 a 84 horas, altas temperaturas de reacción y rendimientos relativamente bajos, por ejemplo, 22% a 55%. Por lo tanto la reacción no es apropiada para la preparación a gran escala de compuestos de imidazopiridina sustituidos.

Hemos encontrado con asombro que si el proceso de la presente invención se realiza como aquí se describe, el tiempo de reacción se puede disminuir, la temperatura de reacción se puede bajar y el rendimiento se puede aumentar.

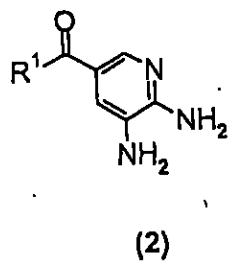
RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un nuevo proceso para la preparación a gran escala de un compuesto de imidazopiridina sustituido de fórmula (1)



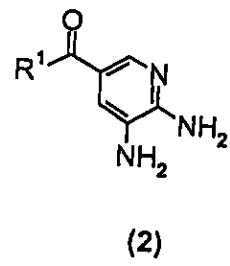
(1)

donde R¹ es un grupo alcoxi C₁-C₆ ó NH₂, que comprende la etapa de reaccionar un compuesto de la fórmula (2)

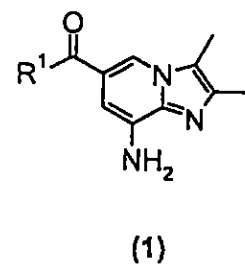


con un compuesto 3-halo-2-butanona en ciclohexanona.

En una primera realización de la presente invención un compuesto de la fórmula (2)

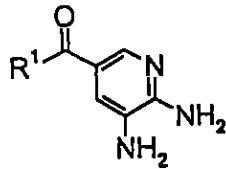


donde R¹ es un grupo alcoxi C₁-C₆, es reaccionado con un compuesto 3-halo-2-butanona en ciclohexanona para proporcionar un compuesto de la fórmula (1)



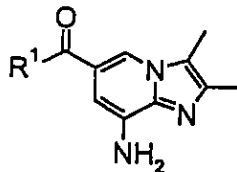
donde R¹ es un grupo alcoxi C₁-C₆.

En una segunda realización de la presente invención un compuesto de la fórmula (2)



(2)

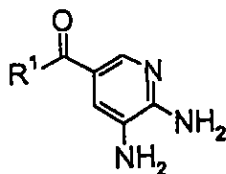
donde R¹ es un grupo NH₂, es reaccionado con un compuesto 3-halo-2-butanona en ciclohexanona para proporcionar un compuesto de la fórmula (1)



(1)

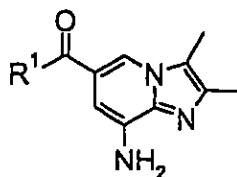
donde R¹ es un grupo NH₂.

El proceso de la presente invención se realiza mediante la disolución o suspensión de un compuesto de fórmula (2)



(2)

donde R^1 es un grupo alcoxi C_1-C_6 ó NH_2 , en ciclohexanona y adicionando un compuesto 3-halo-2-butanona, se calienta la reacción por unas pocas horas y luego se aísla un compuesto de fórmula (1)



(1)

donde R^1 es un grupo alcoxi C_1-C_6 ó NH_2 , en altos rendimientos.

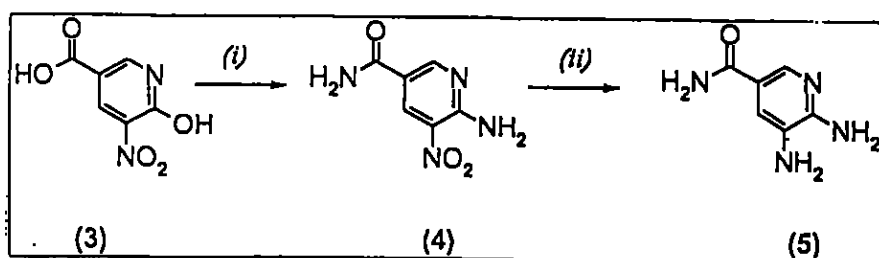
La cantidad de ciclohexanona no es crucial para llevar a cabo la presente invención, y por lo tanto en circunstancias prácticas puede ser ajustado según las necesidades y equipos utilizados. También es posible mezclar ciclohexanona con solventes inertes, como éteres. Ejemplos de solventes inertes apropiados comprenden, pero no se limitan, a tetrahidrofurano (THF). La cantidad de solvente inerte puede ser alrededor de 50%, por volumen, sin causar un descenso en el rendimiento.

La cantidad de compuesto de 3-halo-2-butanona no es crítica para realizar la presente invención. Por razones prácticas y económicas se prefiere añadir 1.1 a 5 equivalentes molares, preferiblemente 1.1 a 2 equivalentes. Un ejemplo de compuestos 3-halo-2-butanona apropiados comprende, pero no se limita a 3-bromo-2-butanona y 3-cloro-2-butanona, de los cuales se prefiere el último.

34
✓ 32

Las temperaturas de reacción y los tiempos de reacción pueden ser variados para satisfacer la necesidad real. Se prefiere tener una temperatura de reacción desde 80° C a 100° C. Esta temperatura de reacción proporciona una reacción completa dentro de pocas horas, por ejemplo, 1 a 4 horas. La conversión usualmente está por encima de 95% y el rendimiento aislado usualmente se encuentra por encima de 70%.

El material de inicio a utilizarse en la presente invención puede prepararse como se muestra en WO 99/55706 o de manera alternativa como abajo se describe en el Esquema 1.



Esquema 1

Paso i

El Compuesto (3) en el Esquema 1 es tratado con cloruro de tionilo, o cualquier reactivo equivalente, a temperatura elevada en un solvente apropiado por unas pocas horas para proporcionar el compuesto de cloruro correspondiente. La reacción se realiza utilizando alrededor de 1 a 5 equivalentes de cloruro de tionilo, preferiblemente 1 a 2.5 equivalentes, en tolueno aproximadamente a 100° C por 2 a 8 horas. El correspondiente compuesto de cloruro es luego tratado con 2 a 25

28
33
8

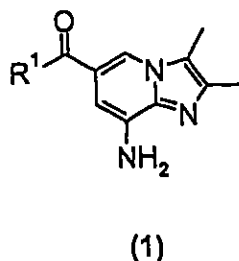
equivalentes de amoníaco, preferiblemente 3 a 12 equivalentes, en el mismo solvente anterior aproximadamente a temperatura ambiente para producir el compuesto (4).

Paso ii

El compuesto (4) en el Esquema 1 es hidrogenado en una solución alcohólica acuosa utilizando un catalizador para producir el compuesto (5). Un ejemplo de un catalizador apropiado comprende, pero no se limita a, paladio, rutenio o mezclas de éstos. La pasta de Pd-Ru/C es el catalizador preferido.

Ejemplos de alcoholes comprenden, pero no se limitan a, metanol, etanol y propanol, de los cuales se prefiere el metanol.

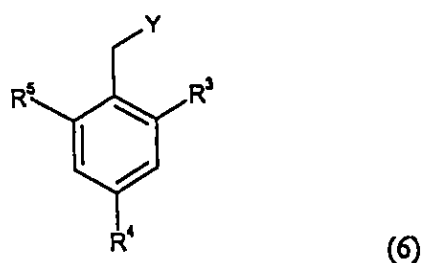
El compuesto de imidazopiridina sustituido de fórmula (1),



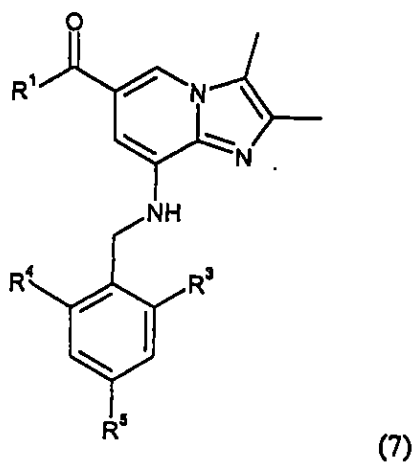
donde R¹ es un grupo alcoxi C₁-C₆ ó NH₂, preparado de conformidad con la presente invención puede luego utilizarse para preparar ciertos derivados de imidazopiridina sustituidos que son particularmente efectivos como inhibidores de

la H^+ , K^+ -ATPasa gastrointestinal y por ello como inhibidores de la secreción del ácido gástrico.

Los compuestos de la Fórmula (1) pueden reaccionarse con un compuesto de la Fórmula (6)

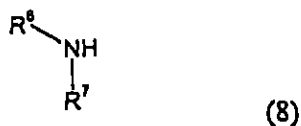


Donde R^3 es H, alquilo C_1-C_6 , halógeno ó alquilo C_1-C_6 hidroxilado; R^4 es H, alquilo C_1-C_6 , halógeno ó alquilo C_1-C_6 hidroxilado; R^5 es H, o halógeno; y Y es un grupo saliente, como un grupo haluro, tosilo o mesilo para proporcionar un compuesto de Fórmula (7).



donde R^1 , R^3 , R^4 y R^5 son como arriba se define. Es conveniente llevar a cabo esta reacción en un solvente inerte, por ejemplo, acetona, acetonitrilo, dimetoxietano, metanol, etanol o dimetilformamida con o sin una base. La base es por ejemplo un hidróxido de metal alcalino, como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, un carbonato de metal alcalino, como carbonato de potasio y carbonato de sodio; o una amina orgánica, como trietilamina.

Los compuestos de la Fórmula (7) donde R^1 es alcoxi C_1-C_6 luego pueden reaccionarse adicionalmente con un compuesto amino de la Fórmula general (8)

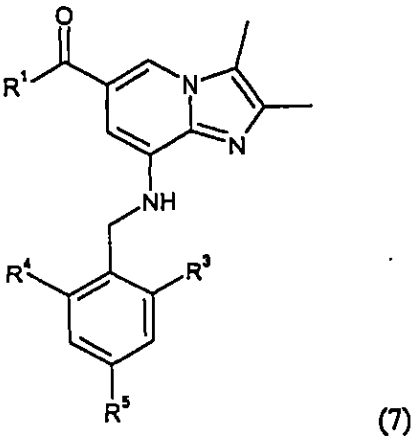


donde R^6 y R^7 son iguales o diferentes y son escogidos de un grupo consistente de H, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 hidroxilado, alquilo C_1-C_6 sustituido por alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por alcoxi C_1-C_6 hidroxilado, arilo, para proporcionar el correspondiente compuesto amida.

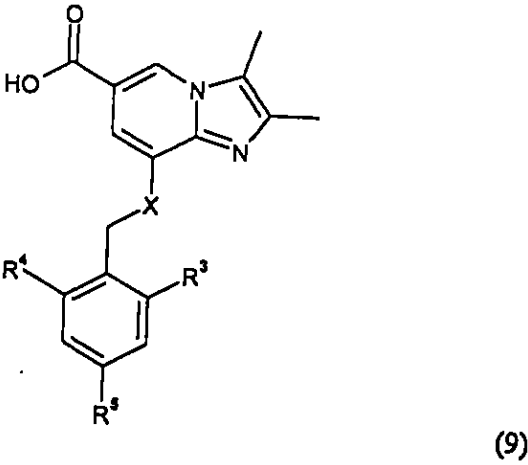
R^6 y R^7 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos, pueden formar un anillo saturado o insaturado que contenga opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales que así forman, por ejemplo. morfolina, piperazina, pirrolidina o piperidina.

La reacción puede realizarse mediante calentamiento de los reactivos en el compuesto amino arreglado o disuelto en un solvente inerte bajo condiciones estándar.

De forma alternativa, los compuestos de la Fórmula (7)

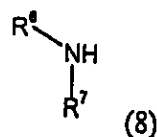


donde R^3 , R^4 y R^5 son como arriba se define y R^1 es un grupo NH_2 , pueden hidrolizarse bajo condiciones estándar a los correspondientes compuestos de ácido carboxílico de la Fórmula (9)



donde R^3 , R^4 y R^5 son como arriba se define.

Los compuestos de la Fórmula (9) luego pueden reaccionarse con los compuestos amino de la Fórmula (8)



donde R^6 y R^7 son como arriba se define, en presencia de un reactivo de acoplamiento para proporcionar el correspondiente compuesto amida. La reacción puede realizarse en un solvente inerte bajo condiciones estándares.

EJEMPLOS

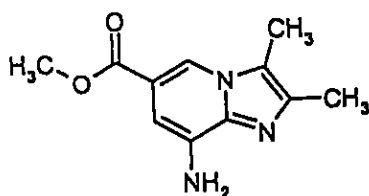
Ejemplo 1.1.

Preparación de Bromobutanona

En un reactor, se suspende bromuro de sodio (84kg) en dimetilformamida (125 l). Se adiciona 3-cloro-2-butanona (85 kg) a 15° C-30° C. Se continúa revolviendo por 4 horas y luego se filtra: la torta del filtro se lava con ciclohexanona (38 l). La bromobutanona así preparada se encuentra lista para utilizarse en la etapa de ciclización.

Ejemplo 1.2

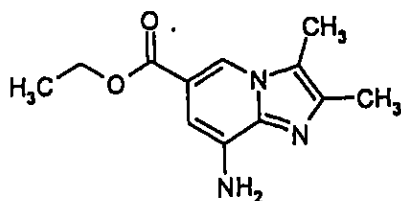
Síntesis de metil 8-amino-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato



A una suspensión de éster metilo del ácido 5,6-diamino-nicotínico (1 eq., 5.1 g) en ciclohexanona (50 ml) se le añadió bromobutanona (1.2 equiv. 3.9 ml) durante 10 min. La mezcla se calentó a 100° C (temperatura interna) y se revolvió 2.5 h a esta temperatura. La mezcla fue enfriada a temperatura cuarto y el sólido pálido fue filtrado y lavado con TBME (3 x 10 ml). Secado bajo presión reducida a 45° C. Rendimiento: 6.53 g (75%).

Ejemplo 1.3

Síntesis de etil 8-amino-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato

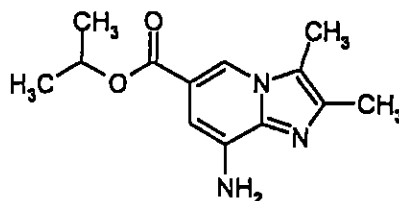


A una suspensión de éster etilo del ácido 5,6-diamino-nicotínico (1 eq., 5.0 g) en ciclohexanona (50 ml) se le añadió bromobutanona (1.4 equiv. 5.95 g) durante 15 min. La mezcla café oscura se calentó a 100° C (temperatura interna) y se revolvió

1.5 h a esta temperatura. La mezcla fue enfriada a temperatura cuarto y el sólido café claro fue filtrado y lavado con TBME (20 ml). Secado bajo presión reducida a 45° C. Rendimiento: 5.06 g (65%).

Ejemplo 1.4

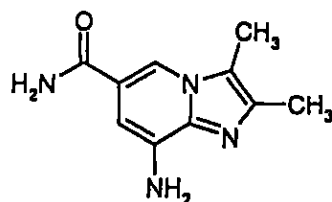
Síntesis de isopropil 8-amino-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato



A una suspensión de éster isopropilo del ácido 5,6-diamino-nicotínico (1 eq., 5.1 g) en ciclohexanona (50 ml) se le añadió bromobutanona (1.2 equiv. 3.4 ml) durante 10 min. La mezcla café oscura se calentó a 100° C (temperatura interna) y se revolvió 1.5h a esta temperatura. La mezcla fue enfriada a temperatura cuarto y el sólido amarillo pálido fue filtrado y lavado con TBME (3 x 10 ml). Secado bajo presión reducida a 45° C. Rendimiento: 6.0 g (74%).

Ejemplo 1.5

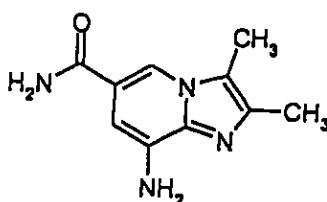
Síntesis de 8-amino-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



5,6-Diamino-nicotinamida (50g, 0.313 mol (ensayo:95.4%), 1.0 equiv.) fue suspendida en ciclohexanona (250 mL). La suspensión fue calentada a 100° C. El filtrado (bromobutanona en ciclohexanona) se añadió a 100° C durante 1h 10 min. Se continuó el calentamiento por 3h y la fuente de calentamiento fue luego removida. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 20° C y se revolvió a esta temperatura por otras 2h. El sólido se filtró, se lavó cuidadosamente con TBME (2 x 330 mL) y se secó para producir 70.3 g del compuesto título. Rendimiento: 70%.

Ejemplo 1.6

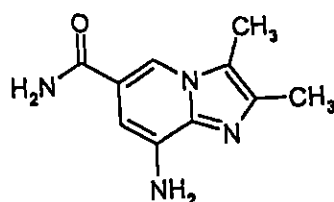
Síntesis de 8-amino-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



NaBr (27.0; 0.259 mol; 1.33 equiv) se suspendió en ciclohexanona (220 mL) y 3-cloro-2-butanona (25.7 mL; 0.242 mol; 1.24 equiv.) se adicionó en una porción. La mezcla se calentó a 80° C y se revolvió por 3 h. La mezcla se enfrió a 50° C, el sólido blanco se filtró y se lavó con ciclohexanona (60 ml). 5,6-Diamino-nicotinamida (30 g; 0.1946 mol; 1.0 equiv) se añadió al filtrado y la mezcla se calentó a 100° C por 4 h, después de lo cual el 98% de la conversión se determinó por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a 20° C, se continuó revolviendo por 2 h a 20° C. El sólido se filtró, se lavó con TBME (220 mL) y se secó para producir 46.6 g del compuesto título. Rendimiento: 73%.

Ejemplo 1.7

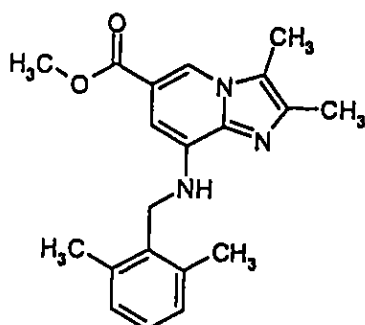
Síntesis de 8-amino-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



5,6-Diamino-nicotinamida (30.0 g; 0.183 mol; 1.0 equiv) fue suspendida en ciclohexanona (280 mL). 3-Bromo-2-butanona (24 mL; 0.22 mol; 1.2 equiv) se añadió y la mezcla fue calentada por 4 h a 100° C. La mezcla de reacción se enfrió a 20° C y se permitió revolver por otras 2h. El sólido se filtró, se lavó con TBME (200 mL) y se secó para producir 48.4 g del compuesto título. Rendimiento: 78%.

Ejemplo 1.8

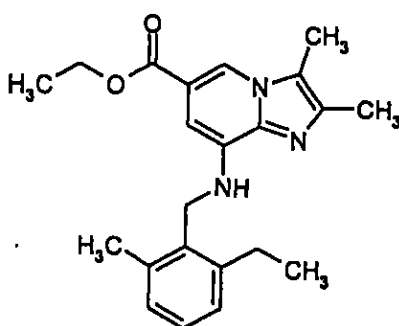
Síntesis de metil 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbenzilamino)-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato



Metil 8-amino-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato (0.8 g, 3.6 mmol), 2,6-dimetilbenzilcloruro (0.57 g, 3.7 mmol), carbonato de sodio (1.0 g, 9.4 mmol) y una cantidad catalítica de yoduro de potasio fueron añadidos a acetonitrilo (10 ml) y fueron refluados por 20h. Luego de la filtración, las sales fueron lavadas con cloruro de metileno y los solventes fueron evaporados bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílica gel utilizando cloruro de metileno: etil acetato (75:25) como eluyente. El residuo amarillo fue tratado con hexano para proporcionar 0.23 g (19%) del producto título.

Ejemplo 1.9

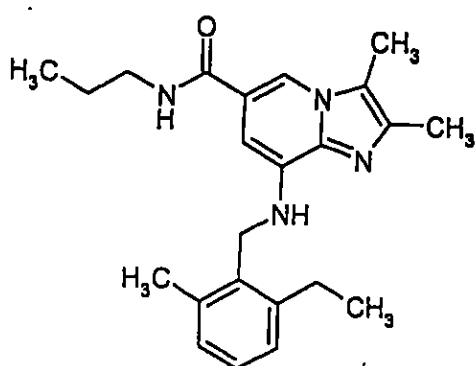
Síntesis de etil 2,3-dimetil-8-(2-etil-6-metilbenzilamino)-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato



Etil 8-amino-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato (0.7 g, 3.0 mmol), 2-etil-6-metilbenzilcloruro (0.5 g, 3.0 mmol), carbonato de sodio (0.64 g, 6.0 mmol) y una cantidad catalítica de yoduro de potasio fueron añadidos a acetona (50 ml) y fueron refluados por 20h. Luego de la filtración, la acetona fue evaporada bajo presión reducida para producir un aceite. El producto oleoso se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílica gel utilizando dietil eter: petróleo eter (1:1) como eluente para proporcionar 0.12 g (9%) del producto título. $^1\text{H-NMR}$ (500 Mhz, CDCl_3); δ 1.25 (t, 3H), 1.5 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.75 (q, 2H), 4.45-4.5 (m, 4H), 4.9 (bs, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.05-7.2 (m, 3H), 8.1 (s, 1H)

Ejemplo 1.10

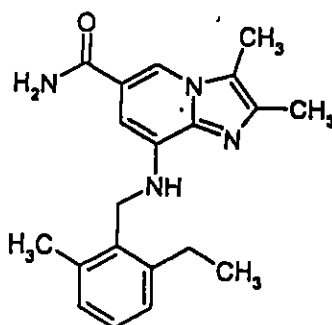
Síntesis de 2,3-dimetil-8-(2-etil-6-metilbenzilamino)-N-propil-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



Etil 2,3-dimetil-8-(2-etil-6-metilbenzilamino)-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato (0.12 g, 0.33 mmol), propilamina (1.0 g, 17 mmol) y una cantidad catalítica de cianuro de sodio fueron refluados en metanol (20 ml) for 24 h. Una cantidad adicional de propilamina (1.0g, 17 mmol) fue añadida y la mezcla de reacción fue refluada por 24 h. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna sobre sílica gel utilizando dietil eter como eluente. La cristalización a partir del dietil eter proporcionó 0.053 g (42%) del compuesto título. ¹H-NMR (300 Mhz, CDCl₃); δ 1.0 (t, 3H), 1.2 (t, 3H), 1.65-1.75 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.7 (q, 2H), 3.4-3.5 (m, 2H), 4.35 (d, 2H), 4.9 (bs, 1H), 6.2 (bs, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.85 (s, 1H).

Ejemplo 1.11

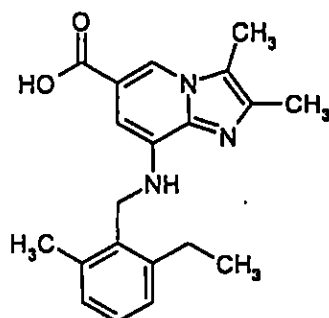
Síntesis de 2,3-dimetil-8-(2-etil-6-metilbenzilamino)-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



8-Amino-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (3.3 g, 16.2 mmol), 2-etil-6-metilbenzilcloruro (2.73 g, 16.2 mmol), carbonato de sodio (8.0 g, 58 mmol) y yoduro de potasio (1.1 g, 6.6 mmol) fueron añadidos a acetona (150 ml) y fueron refluados por 20h. Una cantidad adicional de 2-etil-6-metilbenzilcloruro (1.0 g, 5.9 mmol) se añadió y la mezcla de reacción fue refluada por 7 h. Se añadieron cloruro de metileno (60 ml) y metanol (30 ml). La mezcla de reacción fue filtrada y los solventes fueron evaporados bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílica gel utilizando cloruro de metileno: metanol (100:7) como eluyente. La cristalización a partir del acetato de etilo proporcionó 2.8 g (50%) del compuesto título. $^1\text{H-NMR}$ (300 Mhz, CDCl_3); δ 1.2 (t, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.7 (q, 2H), 4.4 (d, 2H), 4.9 (bs, 1H), 6.0 (bs, 2H), 6.45 (s, 1H), 7.0-7.2 (m, 3H), 7.9 (s, 1H).

Ejemplo 1.12

Síntesis del ácido 2,3-dimetil-8-(2-etil-6-metilbenzilamino)-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico

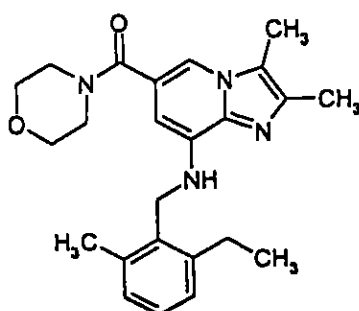


2,3-dimetil-8-(2-etil-6-metilbenzilamino)-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida

mesilato (11.0 g, 0.025 mol), e hidróxido de sodio (7.0 g, 0.17 mol) fueron disueltos en etanol (95%)(120ml) y fue reflujaado por 20 h. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y al residuo se le añadió agua (150 ml). El pH fue ajustado a 5 mediante adición de ácido acético y HCl concentrado y el sólido que precipitó se aisló por filtración, se lavó con agua y acetona, y se secó para proporcionar 7.6 g (88%) del compuestos título. $^1\text{H-NMR}$ (500 Mhz, DMSO- d_6); δ 1.15 (t, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.69 (q, 2H), 4.38 (d, 2H), 5.2 (bs, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.07-7.2 (m, 3H), 8.12 (s, 1H).

Ejemplo 1.13

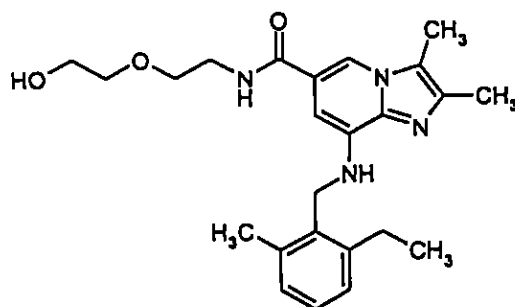
Síntesis de 2,3-dimetil-8-(2-etil-6-metilbenzilamino)-6-(morfolinocarbonil)-imidazo[1,2-a]piridina



Acido 2,3-Dimetil-8-(2-etil-6-metilbenzilamino)-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (0.15 g, 0.44 mmol) y o-Benzotriazol-1-yl-N,N',N'-Tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU)(0.14 g, 0.44 mmol) fueron añadidos a cloruro de metileno (10 ml). Se añadió morfolina (0.12 g, 1.4 mmol) y la mezcla de reacción se revolvió a temperatura ambiente por 1.5 h. La mezcla de reacción se añadió a una columna con sílica gel y la purificación mediante cromatografía utilizando etil acetato: cloruro de metileno (1:1) como eluyente proporcionó 0.12 g (66%) del producto deseado. ¹H-NMR (300 Mhz, CDCL₃); δ 1.2 (t, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.7 (q, 2H), 3.7 (s, 8H), 4.35 (d, 2H), 4.95 (bs, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.0-7.2 (m, 3H), 7.4 (s, 1H).

Ejemplo 1.14

Síntesis de (2-etil-6-metilbenzilamino)-N(2-(2-hidroxietoxy)etil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida

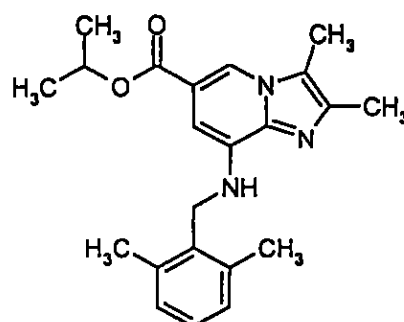


Acido 2,3-dimetil-8-(2-etil-6-metilbenzilamino)-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (0.3 g, 0.88mmol) y o-Benzotriazol-1-yl-N,N',N'-Tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU)(0.29 g, 0.90 mmol) fueron añadidos a cloruro de metileno

(10 ml). Se añadió 2-(2-aminoeto)etanol (0.2 g, 1.9 mmol) y la mezcla de reacción se revolvió a temperatura ambiente por 2 h. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica gel utilizando cloruro de metileno: metanol (9:1) como eluyente. La cristalización del dietil eter proporcionó 0.24 g (80%) del producto deseado. $^1\text{H-NMR}$ (500 Mhz, CDCl_3); δ 1.25 (t, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.75 (q, 2H), 3.4-3.45 (m, 2H), 3.55-3.7 (m, 6H), 4.35 (d, 2H), 5.05 (t, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.5 (s, 1H).

Ejemplo 1.15

Síntesis de isopropil 8-[(2,6-dimetilbenzil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato



Isopropil 8-amino-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato (9.85 kg, 1.0 equiv., 29.71 mol) fue suspendido en isopropanol (59 L); NaI (0.6 equiv., 2.68 kg, 17.88 mol) y K_2CO_3 (2.5 equiv, 10.29 Kg 74.48 mol) se añadió y la mezcla se calentó aproximadamente a 70° C. 2,6-Dimetilbenzil cloruro (1.1. equiv. 5.22 kg, 32.77 mol) se disolvió en isopropanol (~60 L) y esta solución se añadió a la

ST

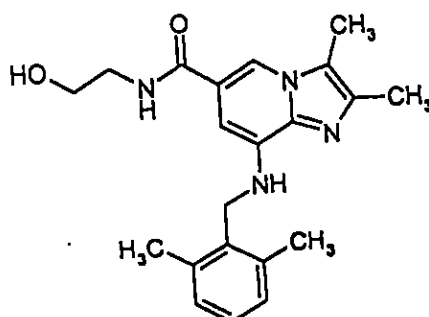
24

49

mezcla de reacción. Después de que la adición estaba completa, la temperatura se mantuvo a 60° C por 1.5 horas adicionales. Se añadió K₂CO₃ adicional (9.15 kg) y la suspensión resultante se revolvió por otras 2h a 60° C. Se añadió 2,6-dimetilbenzil cloruro adicional (9.15 kg) y la suspensión resultante se revolvió por 2h adicionales a 60° C. 2,6-Dimetilbenzil cloruro adicional (2.76 kg) en isopropanol (22L) se añadió lentamente a una temperatura de 60° C; después de la adición, la mezcla de reacción se revolvió por 4 horas más a esta temperatura. La suspensión se disolvió con agua (124L), se enfrió, se revolvió y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua y luego con isopropanol frío, se secó bajo presión reducida a 40° C para proporcionar 11.37 kg de material mojado, rendimiento: 90%.

Ejemplo 1.16

Síntesis de 8-[(2,6-dimetilbenzil)amino)-N-(2-hidroxietil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



Se cargó un reactor con isopropil 8-[(2,6-dimetilbenzil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato (11.30 kg, 1 equiv., 27.02 mol) y THF 45L), etanolamina (18.97 kg, 11 equiv., 309.2 mol) se añadió aproximadamente a 20° C. La suspensión se calentó aproximadamente a 100° C. Algo del solvente se extrajo mediante destilación y luego se añadió THF (35 L) y la destilación continuó. El procedimiento de adición de THF y de su extracción por destilación se repitió hasta la conversión completa. A la suspensión se añadió etanol (140 L) y la suspensión se calentó para ser refluja. Para obtener una solución clara, se añadió etanol adicional (13 L). La solución caliente se filtró y luego se enfrió. El sólido blanco se filtró, se lavó con etanol y se secó para producir un producto en forma de un polvo blanco. (8271 g).

PREPARACIÓN DE MATERIALES DE INICIO

Ejemplo 2.1

Síntesis de 6-amino-5-nitro-nicotinamida

100 g de ácido 6-hidroxi-5-nitro-nicotínico (0.54 mol; HPLC>98% urea) se suspendió en tolueno (750 mL). DMF (1 mL, 0.013 mol, 0.024 equiv.) se añadió y la mezcla se calentó a 110° C (temperatura interna). Se añadió cloruro de tionilo (99 mL, 2.5 equiv.) durante 120 min. Se continuó el calentamiento por 4h a 110° C. La mezcla de reacción se concentró a la mitad del volumen (400 mL del solvente se extrajeron por destilación), y se añadió tolueno (400 mL). Este procedimiento se repitió nuevamente (410 mL de tolueno fueron extraídos por destilación y una vez más se añadió tolueno nuevo (410 mL). La solución fue

luego enfriada a 20° C y se añadió lentamente a amoníaco acuoso (25%, 440 mL, 12 equiv.) durante 40 min. La precipitación comenzó inmediatamente. Durante la adición, la temperatura se mantuvo por debajo de 15° C. Después de que se completó la adición se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura cuarto y se continuó revolviendo por 16 h. El sólido se filtró, se lavó con agua (500 mL), etanol (250 mL), TBME (250 mL) y se secó (5.000-1.000 Pa (50-10 mbar), 40° C temperatura baño, 16 h) para producir 91.3 g del compuesto título (0.501 mol, 87%).

Ejemplo 2.2.



Síntesis de 5,6-diamino-nicotinamida

44.5 g de 6-amino-5-nitro-nicotinamida (0.24 mol; HPLC: 93% urea) se suspendieron en metanol/agua 1:1 (500 mL), 5.0 g de catalizador [Pd(4%)-Ru(1%)/C pasta (62% H₂O tipo:485; Johnson Matthey); tipo: 485; Johnson Matthey] se añadió. Se realizó hidrogenación a 500.000 Pa (5 bar) y 30° C por 5 h. Luego de la terminación se filtró el catalizador y se lavó con metanol/agua 1/1 (50 mL). 480 mL del solvente se extrajeron mediante destilación. La suspensión resultante se enfrió a 20° C y se filtró. El sólido se lavó con metanol (20 mL) y TBME (30 mL). Luego del secado (20.000-1.000 Pa (200-10 mbar); temperatura de 40° C, 16 h) se obtuvieron 27.3 g del compuesto título (0.18 mol, 73%).



Ejemplo 2.3

Síntesis de 5,6-diamino-nicotinamida

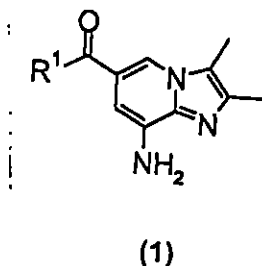
27

84
52

42.3 g de 6-amino-5-nitro-nicotinamida (0.23 mol; HPLC: 93% urea) se suspendieron en metanol/agua 1:1 (500 mL), 5.2 g de catalizador [Pd(5%)/C (57.8% H₂O); tipo:39; Johnson Matthey) se añadió. Se realizó hidrogenación a 500.000 Pa (5 bar) y 30° C por 4 h. Luego de la terminación se filtró el catalizador y se lavó con metanol/agua 1/1 (100 mL). 550 mL del solvente se extrajeron mediante destilación. La suspensión resultante se enfrió a 20° C y se filtró. El sólido se lavó con metanol (20 mL) y TBME (30 mL). Luego del secado (20.000-10.000 Pa (200-10 mbar); temperatura de 40° C, 16 h) se obtuvieron 28.5 g del compuesto título (0.18 mol, 78%).

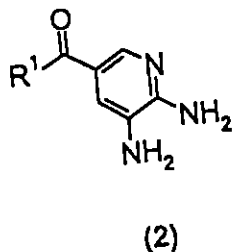
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de imidazopiridina sustituido de fórmula (1)



donde R¹ es un alcoxi C₁-C₆ o NH₂,

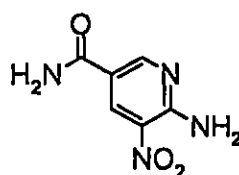
que comprende la etapa de reaccionar un compuesto de la fórmula (2)



con un compuesto 3-halo-2-butanona en ciclohexanona.

2. Un proceso de conformidad con la reivindicación 1, donde el compuesto 3-halo-2-butanona es 3-bromo-2-butanona o 3-cloro-2-butanona.
3. Un proceso de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, donde la cantidad del compuesto 3-halo-2-butanona es 1.1 a 5 equivalentes molares.

4. Un proceso de conformidad con la reivindicación 1, donde la temperatura de reacción es 80° C a 100° C.
5. Un proceso de conformidad con la reivindicación 1, donde la ciclohexanona es diluida con un solvente inerte.
6. Un proceso de conformidad con la reivindicación 1, donde R¹ es alcoxi C₁-C₆.
7. Un proceso de conformidad con la reivindicación 1, donde R¹ es NH₂.
8. Un proceso de conformidad con la reivindicación 1, que se caracteriza en que el compuesto (2) es preparado mediante un proceso que comprende la etapa de hidrogenación de un compuesto de fórmula (4)



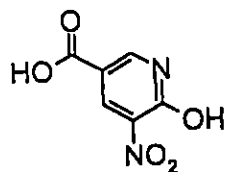
(4)

en una solución alcohólica acuosa utilizando un catalizador.

9. Un proceso de conformidad con la reivindicación 8, donde el catalizador es una pasta de Pd-Ru/C.

S7
65

10. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8 ó 9, que se caracteriza en que el compuesto (4) es preparado mediante un proceso que comprende la etapa de reaccionar un compuesto de la fórmula (3).



(3)

con cloruro de tionilo para producir el correspondiente compuesto de cloruro, que luego es tratado con amoníaco.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- Descripción de la invención ☒ 27
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒ 2 y 3

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación grafica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03010364 00000000

Folios: 57

Fecha (AND): 2003-03-04 15:49:25

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado
ASTRAZENECA AB

Oficio N° 07261

ASUNTO:	Radicación N°	03-018364
	Solicitud internacional	PCT/SE01/01897
	Fecha inicio fase nacional	07/04/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	330
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 05 SET. 2003.

202050