

Paso 5:

Se disuelve el 4-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-1-(4-fluor-fenil)-1H-imidazol en THF y se enfría a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se añade butil litio en hexano gota a gota. La mezcla de reacción se calienta hasta  $-25^{\circ}\text{C}$ , se mantiene a  $-25^{\circ}\text{C}$  durante 10 minutos y a continuación se enfría de nuevo hasta  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se añade yodometano gota a gota. La mezcla de reacción se calienta lentamente hasta temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se obtiene el compuesto deseado, el 4-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol.

Paso 6:

Se disuelve el 4-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol en THF. Se añade fluoruro de tetrabutilamonio en THF y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se obtiene el compuesto deseado, el [1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-il]-metanol.

Paso 7:

Se disuelve el [1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-il]-metanol en cloruro de metileno. Se añade óxido de manganeso (IV) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 días. La suspensión se filtra a través de un taco de dicalite "speed plus" y se obtiene el compuesto deseado, el (4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-carbaldehído.

Paso 8:

Se disuelve en metano el éster dimetílico del ácido (1-

diazo-2-oxo-propil)-fosfónico. Se añade carbonato de potasio. Se añade gota a gota una solución de 1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-carbaldehído en metanol a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se obtiene el compuesto deseado, el 4-etinil-1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol.

Paso 9:

Se disuelve 2-cloro-4-yodopiridina en THF. Esta mezcla se desgasifica y se rellena de argón varias veces para eliminar el oxígeno de la solución. Se añade trifenilfosfina y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añade yoduro de cobre(I) y 4-etinil-1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 días. Se obtiene el producto deseado, el 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-yletinil]-piridina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I pueden prepararse fácilmente de acuerdo con los métodos ya conocidos per se, y tomando en consideración la naturaleza del compuesto que se quiere convertir en una sal. Los ácidos inorgánicos u orgánicos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, y similares, son adecuados para la formación

86

de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos básicos de fórmula I. Los compuestos que contienen metales alcalinos o metales alcalino-térreos, por ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio o similares, aminas básicas o aminoácidos básicos son adecuados para la formación de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos ácidos.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son, como ya se ha mencionado más arriba, antagonistas de los receptores metabotrópicos del glutamato, y pueden emplearse para el tratamiento o prevención de trastornos inducidos por receptores mGluR5, tales como trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, trastornos cognitivos y déficits de memoria, así como también el dolor agudo y crónico. Los trastornos neurológicos tratables son por ejemplo, la epilepsia, esquizofrenia, ansiedad, procesos degenerativos agudos, traumáticos o crónicos del sistema nervioso tales como la enfermedad de Alzheimer, demencia senil, corea de Huntington, ALS, esclerosis múltiple, demencia causada por el SIDA, lesiones oculares, retinopatía, parkinsonismo idiopático o parkinsonismo causado por medicamentos así como condiciones que conducen a funciones glutamato-deficientes, tales como p. ej., espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción al alcohol, adicción a la nicotina, psicosis, adicción a los opiáceos, ansiedad, vómitos, disquinesia y depresión. Otras indicaciones tratables son p. ej., la función cerebral limitada causada por operaciones de bypass o trasplantes, pobre suministro de sangre al cerebro, lesiones de la médula

espinal, lesiones de la cabeza, hipoxia causada por el embarazo, paro cardíaco e hipoglucemia.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son especialmente útiles como analgésicos. Tipos tratables de dolor son p. ej., el dolor inflamatorio tal como la artritis y la enfermedad reumatoide, vasculitis, dolor neuropático tal como la neuralgia trigeminal o herpética, dolor de neuropatía diabética, causalgia, hiperalgesia, dolor crónico grave, dolor post-operatorio y dolor asociado con varias condiciones como p. ej., cáncer, angina, cólico renal o biliar, menstruación, migraña y gota.

La actividad farmacológica de los compuestos se comprobó empleando el método siguiente:

Para experimentos de unión, el receptor mGlu 5a humano que codifica el ADNc fue transitoriamente transfectado dentro de células EBNA empleando un procedimiento descrito por Schlaeger y Christensen [Cytotechnology 15:1-13 (1998)]. Los homogenatos de membrana celular se almacenaron a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta el día del ensayo, en cuyo día se descongelaron, se resuspendieron y se trataron con el polytron en 15 mM de Tris.HCl, 120 mM de NaCl, 100 mM de KCl, 25 mM de  $\text{CaCl}_2$ , 25 mM de  $\text{MgCl}_2$ , de tampón de unión a pH 7,4 para una concentración final del ensayo de 20  $\mu\text{g}$  de proteína/pocillo.

Se determinaron las isotermas de saturación mediante la adición de doce concentraciones [ $^3\text{H}$ ]MPEP (de 0,04 a 100 nM) a estas membranas (en un volumen total de 200  $\mu\text{l}$ ) durante 1 hora a  $4^{\circ}\text{C}$ . Se realizaron experimentos de competición con una concentración fija de [ $^3\text{H}$ ]MPEP (2nM) y valores de  $\text{IC}_{50}$  de

compuestos de ensayo evaluados empleando 11 concentraciones (0,3 - 10.000 nM). Las incubaciones se efectuaron durante 1 hora a 4°C.

Al final de la incubación, se filtraron las membranas por un unifiltro (microplaca blanca de 96 pocillos con GF unido/filtro C preincubado durante 1 hora en 0,1% de PEI en tampón de lavado, Packard BioScience, Meriden, CT) con un cosechador Filtermate 96 (Packard BioScience) y lavado 3 veces con 50 mM de Tris-HCl, pH 7,4, de tampón frío. Se midió una unión no específica en presencia de 10  $\mu$ M de MPEP. Se contó la radioactividad en el filtro (3 minutos) con un contador de centelleo de microplaca de conteo Packard Top, con corrección de extinción después de la adición de 45  $\mu$ l de microscint 40 (Canberra Packard S.A., Zürich, Suiza) y agitando durante 20 minutos.

Para ensayos funcionales se efectuaron medidas de  $[Ca^{2+}]_i$  como se ha descrito anteriormente por Porter y col., [Br. J. Pharmacol. 128:13-20 (1999)] sobre receptores mGlu 5a recombinantes humanos en células HEK-293. Las células se tiñeron empleando Fluo 4-AM (obtenible en FLUKA, 0,2  $\mu$ M de concentración final). Las mediciones de  $[Ca^{2+}]_i$  se efectuaron empleando un lector fluorométrico de placa de imagen (FLIPR, Molecular Devices Corporation, La Jolla, CA, USA). La evaluación de los antagonistas se efectuó después de 5 minutos de preincubación con los compuestos de ensayo, seguido por la adición de una adición submáxima de agonista.

Las curvas de inhibición (antagonistas) se ajustaron con una ecuación logística de cuatro parámetros que dan el  $IC_{50}$  y

el coeficiente Hill empleando un software iterativo de ajuste de la curva no lineal (ajuste Xcel).

Para experimentos de unión, se dieron los valores  $K_i$  de los compuestos ensayados. El valor  $K_i$  se define por la siguiente fórmula:

$$K_i = IC_{50} / [1 + L/K_d]$$

en la cual los valores de  $IC_{50}$  son aquellas concentraciones de los compuestos ensayados que ocasionan el 50% de inhibición del radioligando de competición ( $[^3H]MPEP$ ).  $L$  es la concentración del radioligando empleado en el experimento de unión y el valor de  $K_d$  del radioligando se determina empíricamente para cada lote de membranas preparado.

Los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor mGluR 5a. Las actividades de los compuestos de fórmula I medidas en el ensayo descrito más arriba están en el margen de  $K_i < 70$  nM.

| Ejemplo | $K_i$ (nM) | Ejemplo | $K_i$ (nM) |
|---------|------------|---------|------------|
| 2       | 23         | 28      | 23         |
| 5       | 21         | 30      | 36         |
| 6       | 63         | 31      | 69         |
| 8       | 24         | 33      | 24         |
| 10      | 44         | 35      | 39         |
| 18      | 25         |         |            |
| 20      | 15         |         |            |
| 22      | 26         |         |            |
| 25      | 40         |         |            |
| 26      | 12         |         |            |

Los compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente

aceptables de los mismos pueden ser empleados como medicamentos, p. ej., en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse oralmente, p. ej., en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también rectalmente, p. ej., en forma de supositorios, o parenteralmente, p. ej., en forma de soluciones para inyección.

10 Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden procesarse con soportes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la elaboración de preparaciones farmacéuticas. Pueden emplearse la lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, 15 talco, ácido esteárico o sus sales y similares, por ejemplo, como tales soportes para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras. Soportes adecuados para las cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, los aceites vegetales, ceras, grasas, polioles 20 semisólidos y líquidos, y similares; en función de la naturaleza de la sustancia activa no se utilizan habitualmente soportes en el caso de las cápsulas de gelatina blandas. Soportes adecuados para la producción de soluciones y jarabes, son por ejemplo, agua, polioles, sucrosa, azúcar 25 invertido, glucosa y similares. Coadyuvantes como p. ej., alcoholes, polioles, glicerina, aceites vegetales y similares, pueden emplearse para soluciones acuosas para inyección de sales solubles en agua de compuestos de fórmula

A

I, pero por regla general, no son necesarios. Soportes adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos, y similares.

5        Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener también otras  
10        sustancias terapéuticamente valiosas.

      Como se ha mencionado al principio, los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I ó sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y un excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, así como  
15        también un procedimiento para la producción de dichos medicamentos, el cual comprende la conversión de uno o más compuestos de fórmula I ó sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma galénica de  
20        dosificación conjuntamente con uno o más soportes terapéuticamente inertes.

      La dosificación puede variar dentro de amplios límites, y por supuesto se ajustará a las necesidades individuales de cada caso particular. En general la dosificación efectiva  
25        para la administración oral o parenteral está entre 0,01-20 mg/kg/día, prefiriéndose una dosificación de 0,1-10 mg/kg/día para todas las indicaciones descritas. La dosificación diaria para un adulto humano que pese 70 kg es en consecuencia entre

0,7-1400 mg por día, de preferencia entre 7 y 700 mg por día.

Los siguientes ejemplos se exponen para aclarar más la invención:

#### Ejemplo 1

5        2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-  
iletinil]-piridina

Se disolvió la 2-cloro-4-yodopiridina (1,39 g, 5,8 mmoles) en 50 ml de THF anhidro. Esta mezcla se desgasificó y se rellenó con argón varias veces para eliminar el oxígeno de la solución. Se añadió trifenilfosfina (39 mg, 0,15 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (170 mg, 0,24 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió yoduro de cobre (I) (28 mg, 0,15 mmoles) y 4-etinil-1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol (970 mg, 4,84 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en 100 ml de agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo (100 ml cada vez). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente ciclohexano/acetato de etilo/trietilamina 1:0:0 -> 10:10:1) y recristalización con heptano y acetato de etilo. El producto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (545 mg, 36%), EM: m/e = 312,1 (M+H<sup>+</sup>).  
25

#### Ejemplo 2

2-fluor-4-[1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-  
iletinil]-piridina

Se preparó el compuesto del título, EM:  $m/e = 296,1$  ( $M+H^+$ ), de acuerdo con el método general del ejemplo 1 a partir de la 4-etinil-1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol y 2-fluor-4-yodopiridina.

### Ejemplo 3

2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-trifluormetil-pirimidina

Se disolvió la 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina (150 mg, 0,69 mmoles) en 5 ml de dimetilformamida. Se añadió carbonato de potasio (190 mg, 1,37 mmoles) y 2-cloro-4-trifluormetil-pirimidina (189 mg, 0,66 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en 70 ml de agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo (100 ml cada vez). Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se recrystalizó con éter dietílico y el compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (190 mg, 76%), EM:  $m/e = 364,1$  ( $M+H^+$ ).

### Ejemplo 4

2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirazina

Se preparó el compuesto del título, EM:  $m/e = 296,1$  ( $M+H^+$ ), de acuerdo con el método general del ejemplo 3, a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y 2-cloropirazina.

### Ejemplo 5

**2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-trifluormetil-piridina**

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 363,1 (M+H<sup>+</sup>), de acuerdo con el método general del ejemplo 3 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y 2-fluor-6-(trifluormetil)piridina.

**Ejemplo 6**

**3-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluor-piridina**

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 313,1 (M+H<sup>+</sup>), de acuerdo con el método general del ejemplo 3 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y 3,5-difluor-piridina.

**Ejemplo 7**

**2-cloro-4-[1-(4-cloro-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina**

Se disolvió el 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina (150 mg, 0,69 mmoles), en 30 ml de diclorometano. Se añadieron tamices moleculares en polvo (3A, 200 mg), ácido 4-clorobenceno borónico (216 mg, 1,38 mmoles) y [Cu(OH)TMEDA]<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (113 mg, 0,24 mmoles). Se borboteó oxígeno a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de dicalite "speed plus", y se lavó con 50 ml de diclorometano. El filtrado se lavó con 50 ml de agua, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en silica gel

(gradiente de heptano/acetato de etilo 100: -> 3:2) y recristalización con diisopropiléter. El compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (42 mg, 19%), EM:m/e = 392,2 (M+H<sup>+</sup>).

5 **Ejemplo 8**

**2-cloro-4-[1-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina**

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 367,7 (M+H<sup>+</sup>), de acuerdo con el método general del ejemplo 7 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y el ácido 3,4-diclorobenceno borónico.

**Ejemplo 9**

**Fumarato de 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2-isopropil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina**

15 Paso 1: 1-(4-fluor-fenil)-4-yodo-2-isopropil-1H-imidazol

Se preparó el compuesto del título EM: m/e = 331,1 (M+H<sup>+</sup>), de acuerdo con el método general del ejemplo 7 a partir del 5-yodo-2-isopropil-1H-imidazol y el ácido 4-fluorbenceno borónico.

20 Paso 2: Fumarato de 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2-isopropil-1H-imidazol-4-iletinil]piridina.

Se preparó el compuesto del título EM: m/e = 340,1 (M+H<sup>+</sup>), de acuerdo con el método general del ejemplo B, paso 2, a partir del 2-cloro-4-trimetilsilaniletinil-piridina y 1-(4-fluor-fenil)-4-yodo-2-isopropil-1H-imidazol y cristalización con metanol y 1,05 equiv. de ácido fumárico.

**Ejemplo 10**

**4-[1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-  
piridin-2-carbonitrilo**

Se preparó el compuesto del título EM: m/e = 303,1 (M+H<sup>+</sup>), de acuerdo con el método general del ejemplo 7 a partir del 4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridin-2-carbonitrilo y el ácido 4-fluorbenceno borónico.

**4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridin-2-carbonitrilo**

Se disolvieron trifenilfosfina (126 mg, 0,48 mmoles), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,01 g, 1,44 mmoles) y trietilamina (3,65 g, 101,2 mmoles), en 40 ml de THF anhidro. Esta mezcla se desgasificó y rellenó con argón varias veces para eliminar el oxígeno de la solución. Se añadió 4-yodo-2-metil-1H-imidazol [Tetra-hedron Letters 30(11), 1409 (1989)] (5,0 g, 20,8 mmoles), 4-trimetilsilaniletinil-piridin-2-carbonitrilo (4,43 g, 22,1 mmoles), y yoduro de cobre(I) (46 mg, 0,24 mmoles), y la mezcla se calentó a 60°C. Se añadió una solución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio (24 ml, 24,0 mmoles) gota a gota, durante un periodo de 30 minutos. Una vez terminada la adición, se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante una hora más. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en 200 ml de agua y se extrajo tres veces con 200 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre silica gel (metanol/cloruro de metileno 5:95). El producto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (1,06 g, 21%). EM: m/e = 208,9 (M<sup>+</sup>).

92

**4-trimetilsilaniletinil-piridin-2-carbonitrilo**

Se disolvió el 4-bromo-2-piridincarbonitrilo [Cesko-Slovenska Farmacie 25(5),181(1976)] (0,73 g, 4,0 mmoles), en 18 ml de THF anhidro. Esta mezcla se desgasificó y rellenó con argón varias veces para eliminar el oxígeno de la solución. Se añadieron trifenilfosfina (31 mg, 0,12 mmoles) y clo-ruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (141 mg, 0,20 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió yoduro de cobre(I) (23 mg, 0,12 mmoles) y trimetilsilil-acetileno (590 mg, 6,0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en 100 ml de agua y se extrajo tres veces con 100 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sul-fato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre silica gel (heptano/cloruro de metileno 1:2). El producto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (329 mg, 41%). EM: m/e = 201,3 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 11****2-cloro-4-[1-(2,4-difluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina**

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 330,4 (M+H<sup>+</sup>), de acuerdo con el método general del ejemplo 7 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y el ácido 2,4-difluorbenceno borónico.

**Ejemplo 12**

**2-cloro-4-[1-(3,4-difluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina**

Se preparó el compuesto del título, EM:  $m/e = 330,4$  ( $M+H^+$ ), de acuerdo con el método general del ejemplo 7 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y el ácido 3,4-difluorbenceno borónico.

**Ejemplo 13**

**4-[1-(3,4-difluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridin-2-carbonitrilo**

Se preparó el compuesto del título, EM:  $m/e = 321,5$  ( $M+H^+$ ), de acuerdo con el método general del ejemplo 7 a partir del 4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridin-2-carbonitrilo y el ácido 3,4-fluorbenceno borónico.

**Ejemplo 14**

**2-cloro-4-[1-(3-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina**

Se preparó el compuesto del título, EM:  $m/e = 312,5$  ( $M+H^+$ ), de acuerdo con el método general del ejemplo 7 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y el ácido 3-fluorbenceno borónico.

**Ejemplo 15**

**2-cloro-4-[1-(3,5-difluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina**

Se preparó el compuesto del título, EM:  $m/e = 330,3$  ( $M+H^+$ ), de acuerdo con el método general del ejemplo 7 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y el ácido 3,5-difluorbenceno borónico.

**Ejemplo 16**

**4-[1-(3,5-difluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridin-2-carbonitrilo**

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 321,4 (M+H<sup>+</sup>), de acuerdo con el método general del ejemplo 7 a partir del 4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridin-2-carbonitrilo y el ácido 3,5-fluorbenceno borónico.

**Ejemplo 17**

**2-cloro-4-[1-(3-fluor-4-metil-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina**

10 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 326,4 (M+H<sup>+</sup>), de acuerdo con el método general del ejemplo 7 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y el ácido 3-fluor-4-metil-benceno borónico.

**Ejemplo 18**

15 **2-cloro-4-[1-(4-fluor-3-metil-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina**

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 326,4 (M+H<sup>+</sup>), de acuerdo con el método general del ejemplo 7 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y el ácido 4-fluor-3-metil-benceno borónico.

**Ejemplo 19**

**2-cloro-4-[1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina**

25 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 347,2 (M+H<sup>+</sup>), de acuerdo con el método general del ejemplo 7 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y el ácido 3-cloro-4-fluor-benceno borónico.

**Ejemplo 20**

**2-cloro-4-[1-(4-metil-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-il-  
etininil]-piridina**

Se preparó el compuesto del título, EM:  $m/e = 308,8$  ( $M+H^+$ ), de acuerdo con el método general del ejemplo 7 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletininil)-piridina y el ácido 4-metil-benceno borónico.

**Ejemplo 21**

**2-cloro-4-[1-(3-metoxi-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletininil]-piridina**

10 Se preparó el compuesto del título, EM:  $m/e = 324,8$  ( $M+H^+$ ), de acuerdo con el método general del ejemplo 7 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletininil)-piridina y el ácido 3-metoxi-benceno borónico.

**Ejemplo 22**

15 **2-cloro-4-[1-(4-metoxi-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletininil]-piridina**

Se preparó el compuesto del título, EM:  $m/e = 324,8$  ( $M+H^+$ ), de acuerdo con el método general del ejemplo 7 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletininil)-piridina y el ácido 4-metoxi-benceno borónico.

**Ejemplo 23**

**3-[4-(2-cloro-piridin-4-iletininil)-2-metil-imidazol-1-il]-benzonitrilo**

25 Se preparó el compuesto del título, EM:  $m/e = 319,8$  ( $M+H^+$ ), de acuerdo con el método general del ejemplo 7 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletininil)-piridina y el ácido 3-ciano-benceno borónico.

**Ejemplo 24**

2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirimidina.

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 296,5 (M+H<sup>+</sup>), de acuerdo con el método general del ejemplo 3 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y la 2-cloro-pirimidina.

Ejemplo 25

2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-metil-pirimidina

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 310,4 (M+H<sup>+</sup>), de acuerdo con el método general del ejemplo 3 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y la 2-cloro-4-metil-pirimidina.

Ejemplo 26

2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-metoxi-pirimidina

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 326,5 (M+H<sup>+</sup>), de acuerdo con el método general del ejemplo 3 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y la 2-cloro-4-metoxi-pirimidina.

Ejemplo 27

2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluor-pirimidina

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 314,5 (M+H<sup>+</sup>), de acuerdo con el método general del ejemplo 3 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y la 2-cloro-5-fluor-pirimidina.

Ejemplo 28

4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-trifluormetil-pirimidina

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 364,5 (M+H<sup>+</sup>), de acuerdo con el método general del ejemplo 3 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y la 4-cloro-2-trifluormetil-pirimidina.

Ejemplo 29

2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-metil-piridina

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 309,5 (M+H<sup>+</sup>), de acuerdo con el método general del ejemplo 3 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y la 2-fluor-6-metil-piridina.

Ejemplo 30

2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-metil-piridina

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 309,5 (M+H<sup>+</sup>), de acuerdo con el método general del ejemplo 3 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y la 2-fluor-5-metil-piridina.

Ejemplo 31

4-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridin-2-carbonitrilo

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 320,0, 322,1 (M+H<sup>+</sup>), de acuerdo con el método general del ejemplo 7 a partir del 4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridin-2-carbonitrilo y el ácido 6-cloro-3-piridinil-borónico.

Ejemplo 32

**2-cloro-4-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-2-isopropil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina**

Paso 1: 2-cloro-5-(4-yodo-2-isopropil-imidazol-1-il)-piridina

5 Se preparó el compuesto del título EM: m/e = 348,4 (M+H<sup>+</sup>), de acuerdo con el método general del ejemplo 7 a partir del 5-yodo-2-isopropil-1H-imidazol y el ácido 4-cloropiridin-5-borónico.

Paso 2: 2-cloro-4-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-2-isopropil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

10 Se preparó el compuesto del título EM: m/e = 358,1 (M+H<sup>+</sup>), de acuerdo con el método general del ejemplo B, paso 2, a partir del 2-cloro-4-trimetilsilaniletinil-piridina y 2-cloro-5-(4-yodo-2-isopropil-1H-imidazol-1-il)piridina.

15 **Ejemplo 33**

**5-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-ciclopropil-piridina**

Paso 1: 2-cloro-5-(4-yodo-2-metil-imidazol-1-il)-piridina

20 Se preparó el compuesto del título EM: m/e = 320,2 (M+H<sup>+</sup>), de acuerdo con el método general del ejemplo 7 a partir del 4-yodo-2-metil-1H-imidazol y el ácido 4-cloropiridin-5-borónico.

Paso 2: 2-cloro-5-(2-metil-4-trimetilsilaniletinil-imidazol-1-il)-piridina.

25 Se preparó el compuesto del título EM: m/e = 290,6 (M+H<sup>+</sup>), de acuerdo con el método general del ejemplo B, paso 1, a partir de la 2-cloro-5-(4-yodo-2-metil-imidazol-1-il)-

piridina y el trimetilsililacetileno.

Paso 3: 2-ciclopropil-5-(2-metil-4-trimetilsilanil-etinil-imidazol-1-il)-piridina

Se disolvió la 2-cloro-5-(2-metil-4-trimetilsilaniletinil-imidazol-1-il)-piridina (425 mg, 1,47 mmoles) en cloruro de ciclopropilzinc 0,4 M en THF (7,33 ml, 0,4 M en THF), y se añadió tetrakis(trifenilfosfin)paladio (34 mg, 0,03 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas y se vertió en 50 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo (50 ml cada vez). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílica gel (gradiente de heptano/acetato de etilo 100:0 -> 1:1) y el producto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (395 mg, 91%), EM:m/e = 296,2 (M+H<sup>+</sup>).

Paso 4: 2-cloro-4-[1-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-2-isopropil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

Se preparó el compuesto del título EM:m/e = 335,6 (M+H<sup>+</sup>), de acuerdo con el método general del Ejemplo B, paso 2, a partir del 2-ciclopropil-5-(2-metil-4-trimetilsilanil-etinil-imidazol-1-il)-piridina y 2-cloro-4-yodo-piridina.

**Ejemplo 34**

2-cloro-4-[1-(3,5-difluoro-fenil)-4-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

Se disolvió la 2-cloro-4-[1-(3,5-difluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina (200 mg, 0,607 mmoles) en 10

ml de THF y se enfrió a  $-75^{\circ}\text{C}$ .

Se añadió la litiodiisopropilamida (0,45 ml, 0,91 mmoles), y la mezcla se agitó durante 15 minutos a  $-75^{\circ}\text{C}$ . Se añadió yodometano (0,05 ml, 0,85 mmoles) y se continuó agitando a  $-75^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. La mezcla de reacción se extinguió con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con agua y acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílica gel (gradiente de heptano/acetato de etilo 90:10  $\rightarrow$  20:80) y cristalización con acetato de etilo. El compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 19%), EM:m/e = 344,5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### Ejemplo 35

15      2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 326,5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), de acuerdo con el método general del ejemplo 34 a partir del 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

#### Ejemplo 36

2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-metil-4-trifluormetil-piridina

25      Paso 1: 2-(4-yodo-2-metil-imidazol-1-il)-6-metil-4-trifluormetil-piridina

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 368,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), de acuerdo con el método general del ejemplo 3 a partir del 5-yodo-2-metil-1H-imidazol y la 2-cloro-6-metil-4-

(trifluormetil)-piridina.

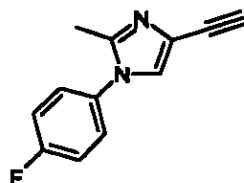
Paso 2: 2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-metil-4-trifluormetil-piridina

Se preparó el compuesto del título, EM:  $m/e = 377,2$  ( $M+H^+$ ), de acuerdo con el método general del ejemplo B, paso 2, a partir de la 2-cloro-4-trimetilsilaniletinil-piridina y la 2-(4-yodo-2-metil-imidazol-1-il)-6-metil-4-trifluormetil-piridina.

**Síntesis de intermedios**

**Ejemplo A**

**4-etinil-1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol**



Paso 1:

Ester etílico del ácido 1-(4-fluor-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico

Se mezcló la 4-fluoranolina (20,0 g, 175 mmoles) a temperatura ambiente con ortoformiato de trietilo (35,4 g, 233 mmoles), nitroacetato de etilo (28,5 g, 210 mmoles) y 4 ml de ácido acético glacial. La mezcla de reacción se calentó a reflujo con agitación mecánica durante 2 horas. Se añadió más ortoformiato de trietilo (200 ml) y ácido acético glacial (200 ml). Se añadió polvo de hierro (100 g, 1,79 mol) en 3 porciones durante 8 horas manteniendo la mezcla de reacción a reflujo. Se añadió acetato de etilo (700 ml) y el reflujo se continuó durante otras 2 horas. Se filtró la mezcla de

reacción a través de un taco de dicálite "speed plus" y se lavó con 500 ml de acetato de etilo. Los disolventes se evaporaron y el producto crudo se empleó sin más purificación para el próximo paso.

5      Paso 2:

Acido 1-(4-fluor-fenil)-1H-imidazole-4-carboxílico

Se disolvió el éster etílico del ácido 1-(4-fluor-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico crudo (175 mmoles) en 450 ml de dioxano y se añadieron 450 ml de solución 2N de hidróxido de sodio. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 10 2 horas. Se añadió carbón vegetal (1 g, Norit SA II) y se continuó el reflujo durante 20 minutos más. Se filtró la mezcla en caliente y se lavó con 50 ml de solución 2N de hidróxido de sodio. El filtrado se trató con 550 ml de HCl 2N 15 y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El material sólido se separó por filtración y se secó a 50°C y 15 mbars. El compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido blancuzco (28 g, 78%), MS: m/e = 205,1 (M-H).

Paso 3:

20      [1-(4-fluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-metanol

Se disolvió el ácido 1-(4-fluor-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (18 g, 87 mmoles) en 90 ml de THF anhidro. Se añadió gota a gota, complejo de borano tetrahidrofurano (174 ml, 1M en THF, 174 mmoles). La mezcla de reacción se calentó 25 a reflujo durante 2 horas y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadieron 100 ml de metanol gota a gota. Los disolventes se evaporaron. El residuo se disolvió en 100 ml de HCl 2N y se

calentó a reflujo durante 2 horas. A continuación se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se añadieron gota a gota 120 ml de solución 2N de hidróxido de sodio. El material sólido se separó por filtración y se secó a 50°C y 15 mbars. Se obtuvo el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco (13 g, 78%), EM: m/e = 193,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Paso 4:

4-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-1-(4-fluor-fenil)-1H-imidazol

10 Se disolvió el [1-(4-fluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-metanol (13 g, 67,5 mmoles) en 65 ml de DMF. Se añadió imidazol (11 g, 162 mmoles) y terc. butildimetil clorosilano (12,2 g, 81 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 45°C durante la noche y se vertió sobre 500 ml de agua. La fase  
15 acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo (200 ml cada vez). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante columna cromatográfica sobre sílica gel (cloruro de metileno/metanol 98:2) y se  
20 obtuvo el compuesto deseado en forma de un aceite de color pardo claro (20 g, 96%), EM: m/e = 291,2 (M-CH<sub>3</sub>), m/e = 249,1 (M-terc.butilo).

Paso 5:

25 4-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol

Se disolvió el 4-(terc.-butil-dimetil-silaniloxietil)-1-(4-fluor-feni)-1H-imidazol (18,2 g, 59,2 mmoles) en 600 ml de THF anhidro y se enfrió a -78°C. Se añadió n-butil litio

(55.5 ml, 1,6M en hexano, 88,8 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó hasta  $-25^{\circ}\text{C}$ , se mantuvo a  $-25^{\circ}\text{C}$  durante 10 minutos y a continuación se enfrió de nuevo a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se añadió yodometano (7,4 ml, 11,8 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en 300 ml de agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo (200 ml cada vez). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante columna cromatográfica sobre sílica gel (gradiente ciclohexano/acetato de etilo 50:50  $\rightarrow$  20:80) y se obtuvo el compuesto deseado en forma de un aceite de color naranja (14,7 g, 77%), EM:  $m/e = 321,1$  ( $M+H^+$ ).

Paso 6:

[1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-il]-metanol

Se disolvió el 4-(terc-butil-dimetil-silaniioximetil)-1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol (14,7 g, 45,7 mmoles) en 200 ml de THF. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (91 ml, 1M en THF, 91 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en 200 ml de agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo (200 ml cada vez). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se suspendió en 150 ml de acetato de etilo, se filtró y se secó. Se obtuvo el compuesto deseado en forma de un sólido de color

772

blanco (7,16 g, 76%), EM: m/e = 207,1 (M+H<sup>+</sup>).

Paso 7:

1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-carbaldehido

Se disolvió el [1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-il]-metanol (7,16 g, 34,7 mmoles) en 2,3 litros de cloruro de metileno. Se añadió óxido de manganeso (IV) (26,8 g, 278 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La suspensión se filtró a través de un taco de dicalite "speed plus" y se lavó con 1 litro de cloruro de metileno. Los disolventes se evaporaron y el compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (5,87 g, 83%), EM: m/e = 205,1 (M+H<sup>+</sup>).

Paso 8:

4-etinil-1-(4-fluoro-fenil)-2-metil-1H-imidazol

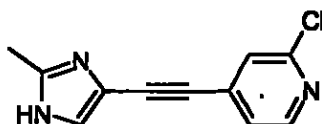
Se disolvió el éster dimetílico del ácido (1-diazo-2-oxo-propil)-fosfónico (6,51 g, 33,9 mmoles) en 100 ml de metanol. Se añadió carbonato de potasio (7,81 g, 56,5 mmoles). Se añadió una solución de 1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-carbaldehido (5,77 g, 45 mmoles) en 100 mmoles de metanol gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en 150 ml de agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo (150 ml cada vez). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílica gel (gradiente heptano/acetato de etilo 100:0 -> 0:100) y el compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color

7/14

blanco (3,81 g, 67%), EM: m/e = 200,1 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo B

#### 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina



#### Paso 1:

##### 2-cloro-4-trimetilsilaniletinil-piridina

Se disolvió 2-cloro-4-yodo-piridina (10,0 g, 41,8 mmol) en 200 ml de THF anhidro y 17,5 ml trietilamina. Esta mezcla se desgasificó y se rellenó con argón varias veces para eliminar el oxígeno de la solución. Se añadió trifenilfosfina (329 mg, 1,25 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,47 g, 2,09 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió yoduro de cobre (I) (239 mg, 1,25 mmol) y trimetilsililacetileno (6,28 g, 6,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en 500 ml de agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo (500 ml cada vez). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílica gel (ciclohexano/acetato de etilo 80:20). El producto deseado se obtuvo en forma de un semisólido de color pardo claro (10 g > 100%). Este material se empleó sin más purificación para el próximo paso.

Paso 2:2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina

Solución 1: Se disolvieron la 2-cloro-4-trimetilsilaniletinil-piridina (8,9 g, pureza < 100% como se ha indicado en el paso 1) y el 5-yodo-2-metil-1H-imidazol (13,24 g, 64 mmol, síntesis: M.D. Cliff, S.G. Pyne, *Synthesis* 1994, 681-682) en 75 ml de THF anhidro y 20 ml de DMF anhidro. Esta mezcla se desgasificó y se rellenó con argón varias veces para eliminar el oxígeno de la solución.

10 Solución 2: Se disolvieron la trifenilfosfina (223 mg, 0,85 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,79 g, 2,55 mmol), yoduro de cobre (I) (81 mg, 0,43 mmol) y trietilamina (8,87 ml, 64 mmol) en 75 ml de THF anhidro. Esta mezcla se desgasificó también y rellenó con argón varias veces para eliminar el oxígeno de la solución.

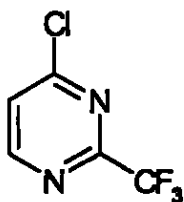
La solución 2 se calentó a 40°C y se añadió la solución 1 gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 60°C y se añadió solución de fluoruro de tetrabutilamonio gota a gota (1M en THF, 55 ml, 55 mmol), durante 45 minutos. A 20 continuación, se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en 200 ml de agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo (200 ml cada vez). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y 25 evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en silica gel (cloruro de metileno/metanol 95:5) y se recristalizó con una mezcla de cloruro de metileno y acetato de etilo. El producto deseado se obtuvo en forma de un sólido

119

de color pardo claro (2,89 g, 31%).

**Ejemplo C**

**4-cloro-2-trifluormetil-pirimidina**



Este compuesto se preparó de acuerdo con S. Inoue, A.J. Saggiomo, E.A. Nodiff, J. Org. Chem. 1961, 26, 4504.

Preparación de las composiciones farmacéuticas:

Ejemplo I

Se elaboraron de la manera convencional, comprimidos de la siguiente composición:

|                           | <u>mg/comprimido</u> |
|---------------------------|----------------------|
| Ingrediente activo        | 100                  |
| Lactosa en polvo          | 95                   |
| Almidón de maíz, blanco   | 35                   |
| Polivinilpirrolidona      | 8                    |
| Carboximetilalmidón de Na | 10                   |
| Estearato de magnesio     | 2                    |
| Peso del comprimido       | <u>250</u>           |

Ejemplo II

Se elaboraron de la manera convencional, comprimidos de la siguiente composición:

|                         | <u>mg/comprimido</u> |
|-------------------------|----------------------|
| Ingrediente activo      | 200                  |
| Lactosa en polvo        | 100                  |
| Almidón de maíz, blanco | 64                   |

|                           |            |
|---------------------------|------------|
| Polivinilpirrolidona      | 12         |
| Carboximetilalmidón de Na | 20         |
| Estearato de magnesio     | 4          |
| Peso del comprimido       | <u>400</u> |

5                                    Ejemplo III

Se elaboraron cápsulas de la siguiente composición:

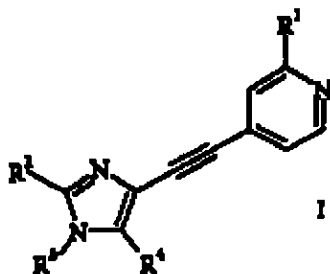
|                                | <u>mg/cápsula</u> |
|--------------------------------|-------------------|
| Ingrediente activo             | 50                |
| Lactosa cristalina             | 60                |
| 10 Celulosa microcristalina    | 34                |
| Talco                          | 5                 |
| Estearato de magnesio          | 1                 |
| Peso del relleno de la cápsula | <u>150</u>        |

15        El ingrediente activo, con un tamaño de partícula adecuado, la lactosa cristalina y la celulosa microcristalina se mezclan homogéneamente entre sí, se tamizan y a continuación se añaden mezclando, el talco y el estearato de magnesio. La mezcla final se introduce en las cápsulas de  
20    gelatina duras del tamaño adecuado.

\*\*\*\*\*

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula general



en donde

R<sup>1</sup> significa halógeno o ciano;

R<sup>2</sup> significa alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>3</sup> significa fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, los cuales están opcionalmente substituidos con uno, dos o tres substituyentes, seleccionados del grupo formado por halógeno, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-halógeno, ciano, alcoxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, NR'R'' o mediante

1-morfolinilo, o mediante

1-pirrolidinilo, opcionalmente sustituido por (CH<sub>2</sub>)<sub>0,1</sub>OR, o mediante piperidinilo, opcionalmente sustituido con (CH<sub>2</sub>)<sub>0,1</sub>OR, o mediante

1,1-dioxo-tiomorfolinilo, o mediante

piperazinilo, opcionalmente sustituido con alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>0,1</sub>-cicloalquilo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

R es hidrógeno, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>0,1</sub>-cicloalquilo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

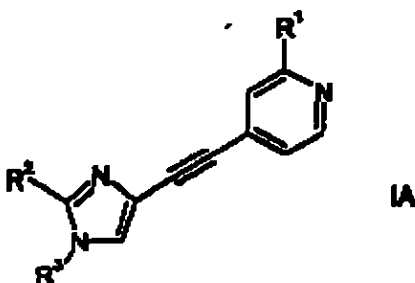
R', R'' son independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>0,1</sub>-cicloalquilo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR;

n es 1 o 2;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, C(O)H, CH<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, en donde R<sup>5</sup> es hidrógeno, OH, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>,

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de formula general IA:



en donde

R<sup>1</sup> significa halógeno;

R<sup>2</sup> significa alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>3</sup> significa fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, los cuales están opcionalmente substituidos con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados del grupo formado por halógeno, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-halógeno, ciano, NR'R'' o mediante

1-morfolinilo, o mediante

1-pirrolidinilo, opcionalmente sustituido con  $(CH_2)_{0,1}OR$ , o mediante piperidinilo, opcionalmente sustituido con  $(CH_2)_{0,1}OR$ , o mediante

1,1-dioxo-tiomorfolinilo, o mediante

piperazinilo, opcionalmente sustituido con alquilo- $C_1-C_6$  o  $(CH_2)_{0,1}$ -cicloalquilo- $C_3-C_6$ ;

R es hidrógeno, alquilo- $C_1-C_6$  o  $(CH_2)_{0,1}$ -cicloalquilo- $C_3-C_6$ ;

'R', R" son independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo- $C_1-C_6$ ,  $(CH_2)_{0,1}$ -cicloalquilo- $C_3-C_6$  o  $(CH_2)_nOR$ ;

n es 1 o 2;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Un compuesto de formula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^1$  es cloro o flúor.

4. Un compuesto de formula I, de acuerdo con la reivindicación 3, en donde  $R^3$  es heteroarilo de 5 o 6 miembros sin substituir o substituido, y la substitución es seleccionada de flúor,  $CF_3$  y alquilo- $C_1-C_6$ .

5. Un compuesto de formula I, de acuerdo con la reivindicación 4, en donde los compuestos son:

2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-trifluormetil-pirimidina,

2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirazina,

2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-trifluormetil-piridina,

3-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluor-piridina;

4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-trifluormetil-pirimidina,

2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-metil-4-trifluorometil-piridina, o

2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-metil-piridina;

6. Un compuesto de formula I, de acuerdo con la reivindicación 3, en donde  $R^3$  es fenilo, sustituido con uno o más halógenos.

7. Un compuesto de formula I de acuerdo con la reivindicación 6, en donde los compuestos son:

2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-il-etinil]-piridina,

2-fluor-4-[1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-il-etinil]-piridina,

2-cloro-4-[1-(3,5-difluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-il-etinil]-piridina,

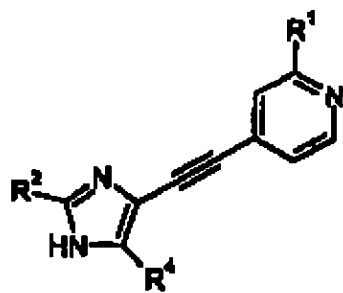
2-cloro-4-[1-(3,5-difluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina,

2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina, o

2-cloro-4-[1-(3,5-difluor-4-metil-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

8. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de formula I como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 7, el cual procedimiento comprende la reacción

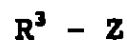
(a) de un compuesto de formula II



(II)

en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^4$  tienen los significados como se han definido en la reivindicación 1,

con un compuesto de formula III

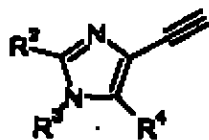


(III)

en donde  $R^3$  tiene los significados como se han definido en la reivindicación 1, y Z es halógeno o  $B(OH)_2$ ;

o la reacción

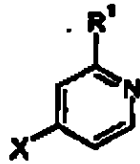
(b) de un compuesto de formula IV



(IV).

en donde  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  tienen los significados como se han definido en la reivindicación 1,

con un compuesto de formula V

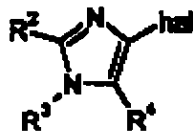


(V)

en donde R<sup>1</sup> tiene los significados como se han definido en la reivindicación 1, y X es halógeno

o la reacción

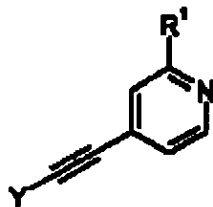
(c) de un compuesto de formula VI



(VI)

en donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados como se han definido en la reivindicación 1, y hal es halógeno,

con un compuesto de formula VII

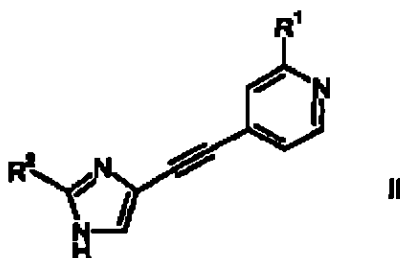


(VII)

en donde  $R^1$  tiene el significado como se han definido en la reivindicación 1, y Y es trimetilsililo o hidrógeno, y si se desea, convirtiendo los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

9. Un proceso para la preparación de un compuesto de formula I como se han definido en las reivindicaciones 1 a 7, el cual procedimiento comprende:

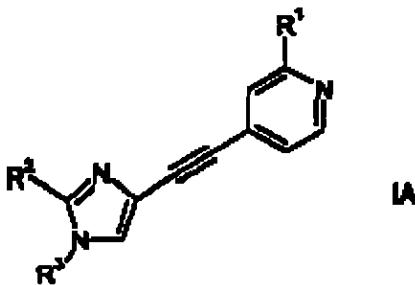
a) la reacción de un compuesto de formula



con un compuesto de formula  $R^3Z$  III

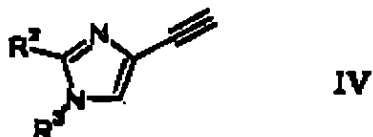
en donde  $R^3$  tiene los significados como se han definido más arriba y Z es halógeno o  $B(OH)_2$ ,

para dar un compuesto de formula

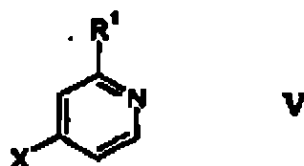


en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se ha descrito más arriba, y hal es de preferencia cloro o flúor, o

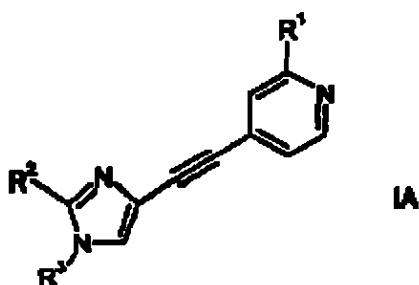
b) haciendo reaccionar un compuesto de formula



con un compuesto de formula



para dar un compuesto de formula

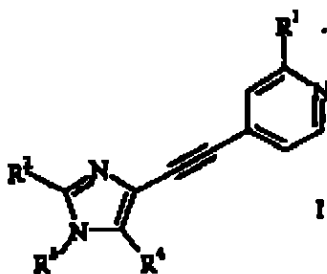


en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se ha descrito más arriba, y si se desea, cuando  $R^4$  es diferente de hidrógeno,

c) haciendo reaccionar el compuesto de formula IA con un compuesto de formula:



para dar un compuesto de formula



en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se ha descrito más arriba, y si se desea, convirtiendo los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

10. Un medicamento que contiene uno o más compuestos como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y excipientes farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento y prevención de los trastornos inducidos por el receptor mGluR5.

11. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 10, para el tratamiento y prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, en particular, la ansiedad, o para el tratamiento del dolor crónico o agudo, o para el tratamiento de incontinencia urinaria.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, así como también su sal farmacéuticamente aceptable, para su empleo en el tratamiento o prevención de enfermedades.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicación : 05121659 00000000 Folios: 125  
Fecha (SMB): 2005-11-20 16:23:11  
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

126  
123

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE  
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ [x]

MODELO DE UTILIDAD [ ]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ [x] 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ [x] 64
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐ [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ [x] 2

COMPLETA ☒ [x]

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 gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ]

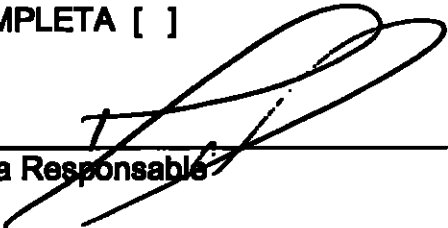
INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- ◆ 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 trazado [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable 

Fecha \_\_\_\_\_

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10  
Conmutador: 3 82 08 40  
Fax: 350 52 20  
E-mail: [info@slc.gov.co](mailto:info@slc.gov.co)  
[www.slc.gov.co](http://www.slc.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia

127  
124

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
LLOREDA RICAURTE ALICIA  
Apoderado(a) y/o Representante de  
F HOFFMANN - LA ROCHE AG

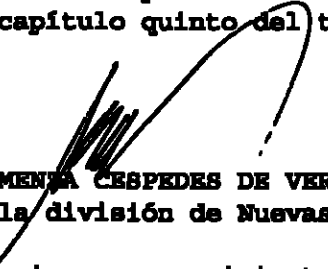
|            |                            |               |
|------------|----------------------------|---------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 5 121659      |
|            | Solicitud internacional    | EP2004/005881 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 05/01/2006    |
|            | Trámite                    | 11            |
|            | Evento                     | 379           |
|            | Actuación                  | 430           |
|            | Oficio No.                 | 2127          |

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:

1. 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 No.10 de 2001.

  
ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de  
fecha 24 FEB. 2006  
adpal

**JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.**

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicacion : 05121659 00009901 Folios: 64  
Fecha (AMB): 2006-02-17 17:50:34  
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 329 COMPLEMEN  
Dependencia: 2400 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

Re: **P1.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE IMIDAZOL COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR GLUTAMATO".-Clase C07D 401/06.-Expediente número 05-121.659.-**

1. Me refiero a mi solicitud de patente de 30 de Noviembre de 2005.

2. Atentamente me permito presentar a ese Despacho el documento que acredita el traspaso que los autores del invento de la referencia, hacen a favor de mí representado de sus derechos sobre el mismo, debidamente apostillado y junto con sus Traducciones Oficiales No. 11036 y 2005-12-02-744 debidamente legalizadas hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 26979 de 1 de Diciembre de 2005.

3. Adicionalmente, me permito manifestar a ese Despacho que es deseo del solicitante realizar una leve modificación al capítulo descriptivo presentado, con el fin de subsanar un error tipográfico ocurrido al momento de preparar el texto de la presente solicitud para su presentación, y para aclarar aún más dicho capítulo, tal como se describe a continuación:

- Se ha enmendado un error en la **página 42**, línea 25, en donde el primer compuesto del Ejemplo 34 se ha corregido y debe leerse de la siguiente manera: " **2-cloro-4-[1-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-**

**lletiniij-piridina".** El sustento necesario para dicha modificación se puede encontrar en la reivindicación 7 de la página 37 del Reporte de Examen Preliminar presentado junto con la solicitud.

Sobre este particular, atentamente me permito manifestar a ese Despacho que la modificación realizada en el capítulo descriptivo de la presente solicitud, **no amplía** de manera alguna el alcance de la presente invención, toda vez que la misma solamente obedece a corregir un error tipográfico, en aras de permitir un mejor entendimiento de la presente invención. Adicionalmente, dicha modificación se encuentra perfectamente sustentada en el Reporte de Examen Preliminar, como se expuso anteriormente.

**4. Anexos:**

- (a) Formulario único de modificaciones y correcciones;
- (b) Recibo No. 06 – 10.313, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa de modificaciones; y
- (c) Copia de las páginas 1-52 del capítulo descriptivo, la cual reemplaza aquella presentada originalmente, en la que se ha realizado las modificación expuesta anteriormente.

**5. En vista de lo anterior, ruego a Usted tomar atenta nota y proceder de conformidad.**

Señor Superintendente,

  
ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

**TRADUCCION OFICIAL No. 11036**

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber,  
resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de las certificaciones y apostilla en alemán que se encuentran a  
continuación de una declaración expedida en idioma inglés bajo el No. 2004/237 por  
el notario Peter Kuster, el 27.04.2004, en Basilea, Suiza, sobre la autenticidad de la  
copia de un documento de Cesión, caso 21757, escrito en inglés, presentado a él por  
la F. Hoffmann-La Roche AG.

**APOSTILLE**

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

**1. País: Suiza**

Este documento público

**2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster**

**3. Actuando en calidad de notario público**

**4. Lleva el sello del mencionado notario**

**Certificado**

**5. en Basel (Basilea)**

**6. el 28 de abril de 2004**

**7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt**

**8. bajo el No. 4695/7278**

**9. Sello**

**10. Firma**

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de Basel-Stadt (Ciudad de Basilea)

Helde Fischer

**ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de  
estas oficinas para su confrontación.**

**Bogotá, 22 de noviembre de 2005.**

**C. 1009**

**LUZ ARRIAGA DE HERBER**  
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL  
*Luz Arriaga de Herber*  
Resolución No. 599 del 6 de marzo de 1978

W

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

26979-  
*Is. Araga*  
COTA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO NO DESEMPEÑA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 DEC-1 A 10:07  
*Uy*  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFE DE BUENOS AIRES

•  
•

**TRADUCCION OFICIAL No. 2005-12-02-744  
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES**

---

**Colombia**

**Caso 21757**

**Declaración**

**Yo, el suscrito notario público de Basilea/Suiza, por el presente declaro que la copia anexa llamada 'Cesión' es una copia fiel del documento original que me ha presentado**

**F. Hoffmann-La Roche AG**

**Basilea, Suiza.**

**Basilea, Suiza, este día 27-04-2004 (día veintisiete de abril de dos mil cuatro)**

**Sello notarial.**

**Leg. Prot. 2004 No. 237**

**(firma: ilegible)**

**Notario Público**

Traspaso

**Yo/Nosotros, el suscrito(s)**

**Bemd Buettelmann, químico, ciudadano alemán**  
**Amselweg 10, D-79650 Schopfheim, Alemania**

**Simona Maria Ceccarelli, química, ciudadana italiana**  
**Offenburgerstrasse 29, CH-4057 Basilea, Suiza**

**Georg Jaeschke, químico, ciudadano alemán**  
**Eulerstrasse 82, CH-4051 Basilea, Suiza**

**Sabine Kolczewski, químico, ciudadano alemán**  
**Schillerstrasse 35, D-79618 Rheinfelden, Alemania**

**Richard Hugh Phillip Porter, biólogo, ciudadano británico**  
**Herrenweg 34, CH-4153 Reinach, Suiza**

**Eric Vleira, químico, ciudadano suizo**  
**Lindenstrasse 9, CH-4402 Frenkendorf, Suiza**

**CEDENTE(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor(es)**  
**único/conjunto de la invención llamada:**

**Derivados de imidazol  
como antagonistas del receptor de glutamato.**

para la cual la primera solicitud(es) se presentó así:

| <u>País</u> | <u>Fecha de presentación</u> | <u>No. Serial</u> |
|-------------|------------------------------|-------------------|
| Europa      | 05.06.2003                   | 03012200.6        |

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transferido todos los derechos y título a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG  
Grenzacherstrasse 124,  
CH-4070 Basel (Suiza)

La presente cesión es para, pero no se limita a, los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

132

empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quien/es conocemos personalmente,  
es auténtica.

Basilea, Suiza 23 de abril de 2004

No. 7.053

(firma: ilegible)

Ruedi Eggs

Cancillería de Estado del

Cantón de la Ciudad de Basilea

Sello: Cancillería de Estado \* Ciudad de Basilea \*

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 2 de diciembre de  
2005, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora  
Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL  
RES. 2177/89 MINISTERIO DE JUSTICIA  
*Anita Escobar de Tamayo*  
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Colombia

Case 21757

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basel/Switzerland, herewith declare that the annexed copy entitled 'Assignment' is a true copy of the original document which has been presented to me by

F. Hoffmann-La Roche AG

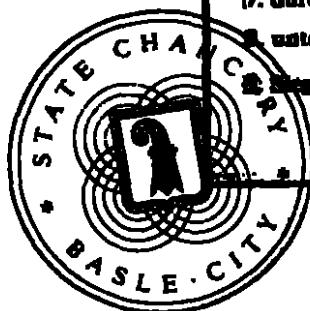
of Basel/Switzerland.

Basel/Swit this 27-04-2004 (twenty-seventh day of April two thousand and four)

*D. P. Kuhn*  
*MW*

Leg. Prot. 2004 No. 237

| APOSTILLE                                            |                   |
|------------------------------------------------------|-------------------|
| (Convention de la Haye du 5 octobre 1961)            |                   |
| 1. Land: Schweiz (Suisse)                            |                   |
| Diese öffentliche Urkunde                            |                   |
| 2. unterschrieben von                                | <i>D. P. Kuhn</i> |
| 3. in seiner Eigenschaft als                         | <i>Notar</i>      |
| 4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der) | <i>Notar</i>      |
| Merkmal 28. April 2004                               |                   |
| 5. in Basel (Stadt)                                  |                   |
| 6. durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt   |                   |
| 7. unter Nr.                                         | <i>4691727f</i>   |
| 8. Siegel/Stempel:                                   |                   |
| 10. Unterschrift:                                    | <i>Fischer</i>    |
|                                                      | Heidi Fischer     |



# Assignment

134

I/WE, the undersigned

Bernd Buettelmann, chemist, a German citizen  
Amselweg 10, D-79650 Schopfheim, Germany

Simona Maria Ceccarelli, chemist, an Italian citizen  
Offenburgerstrasse 29, CH-4057 Basel, Switzerland

Georg Jaeschke, chemist, a German citizen  
Eulerstrasse 82, CH-4051 Basel, Switzerland

Sabine Kolczewski, chemist, a German citizen  
Schillerstrasse 35, D-79618 Rheinfelden, Germany

Richard Hugh Phillip Porter, biologist, a British citizen  
Herrenweg 34, CH-4153 Reinach, Switzerland

Eric Vieira, chemist, a Swiss citizen  
Lindenstrasse 9, CH-4402 Frenkendorf, Switzerland

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

**Imidazole derivatives as Glutamate Receptor Antagonists**

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

| <u>Country</u> | <u>Filing date</u> | <u>Serial No.</u> |
|----------------|--------------------|-------------------|
| Europe         | 05.06.2003         | 03012200.6        |

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

**F. Hoffmann-La Roche AG**  
Grenzacherstrasse 124,  
CH-4070 Basel (Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Legalization required

signatures see reverse side

**FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES.**  
2000-10

①

**SOLICITUD DE:**

☐

Corrección de Error Material.

☒

Modificación a una Solicitud.

②

**S LICITANTE**

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Suiza.

Dirección: Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza.

Teléfono: 3 264270

Fax: 8069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

Domicilio: Suiza.

**IDENTIFICACION**

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número \_\_\_\_\_

③

**REPRESENTANTE  
AP DERADO**

Nombre: ALICIA LLORED A RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 5º Piso

Teléfono: 3 264270

Fax: 6 069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

**IDENTIFICACION**

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.890.713 TP 53.215

④

Número de expediente:

05-121.659

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada leve modificación a la descripción  
subsanando un error tipográfico.

⑥

Comprobante de pago No. 06- 10.313

Fecha 07-02-06

⑦

**Anexos:**

☒ Comprobante de pago de la tasa.

☐ Poderes, si fuere el caso.

☐ Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑧

NOMBRE ALICIA LLORED A RICAURTE

FIRMA

  
C.C. 39.890.713

T.P. 53.215

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicacion : 05121659 00000001 Folios: 64  
Fecha (MM): 2006-02-17 17:50:34  
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 329 COMPLEMEN  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 10,313  
FECHA : FEBRERO 7 DE 2006

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE        | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|--------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| LLOREDA Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 47523508 | 07/02/2006 | 1,157,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

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

SON: NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

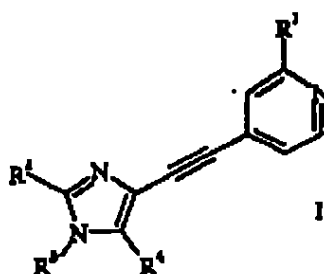


RECEPIONARIO F :

# DERIVADOS DE IMIDAZOL COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR GLUTAMATO

## RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

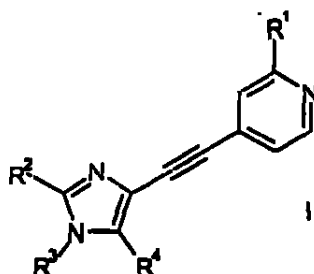
La presente invención se refiere a derivados del imidazol que son antagonistas del receptor mGluR5, los cuales están representados por la fórmula general I,



en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido en la descripción, a un procedimiento para la obtención de los mismos, así como también a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de trastornos inducidos por el receptor mGluR5, tales como trastornos neurológicos agudos y/o crónicos.

## DERIVADOS DE IMIDAZOL COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR GLUTAMATO

La presente invención se refiere a derivados de imidazol de fórmula general



en donde

R¹ significa halógeno o ciano;

R² significa alquilo inferior;

R³ significa arilo o heteroarilo, los cuales están opcionalmente substituídos con uno, dos o tres substituyentes, seleccionados del grupo formado por halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, halógeno-alquilo inferior, ciano, alcoxilo inferior, NR'R" ó mediante

1-morfolinilo, o mediante

1-pirrolidinilo, opcionalmente substituído con (CH₂)<sub>0,1</sub>OR,

ó mediante

piperidinilo, opcionalmente substituído con (CH₂)<sub>0,1</sub>OR, ó mediante

1,1-dioxo-tiomorfolinilo, o mediante

piperazinilo, opcionalmente substituído con alquilo inferior ó (CH₂)<sub>0,1</sub>-cicloalquilo;

R es hidrógeno, alquilo inferior o (CH₂)<sub>0,1</sub>-cicloalquilo;

R', R" son independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior, (CH₂)<sub>0,1</sub>-cicloalquilo ó (CH₂)<sub>n</sub>OR;

n es 1 ó 2

$R^4$  es hidrógeno,  $C(O)H$ ,  $CH_2R^5$  en donde  $R^5$  es hidrógeno, OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono,

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La WO 02/46166 de la cual el solicitante es el propietario, ya revela derivados de imidazol sustituido como antagonistas de  $mGluR_5$ .

Sin embargo, los compuestos de la presente invención muestran sorprendentemente menos efectos secundarios que los compuestos de la técnica previa.

Sorprendentemente ha sido descubierto ahora que los compuestos de fórmula general I son antagonistas de los receptores metabotrópicos del glutamato. Los compuestos de fórmula I se distinguen por tener valiosas propiedades terapéuticas. Pueden emplearse en el tratamiento o prevención de los trastornos inducidos por el receptor  $mGluR_5$ .

En el sistema nervioso central (SNC) la transmisión de estímulos tiene lugar mediante la interacción de un neurotransmisor, el cual es enviado mediante una neurona, con un neuroreceptor.

El glutamato es el excitador más importante de neurotransmisores en el cerebro y juega un papel único en una variedad de funciones del sistema nervioso central (SNC). Los receptores de estímulos dependientes del glutamato se dividen en dos grupos principales. El primer grupo principal, a saber, los receptores ionotrópicos forman canales iónicos controlados por ligandos. Los receptores metabotrópicos del glutamato ( $mGluR$ ) pertenecen al segundo grupo importante y además, pertenecen a la familia de los receptores copulados con la proteína G.

En la actualidad, se conocen ocho diferentes miembros de estos  $mGluR$ , y de éstos, algunos incluso tienen subtipos. De acuerdo con su homología de secuencia, mecanismos de trans-

ducción de la señal y selectividad agonística, estos ocho receptores pueden subdividirse en tres subgrupos:

mGluR1 y mGluR5 pertenecen al grupo I, mGluR2 y mGluR3 pertenecen al grupo II, y el mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8 pertenecen al grupo III.

Los ligandos de los receptores metabotrópicos del glutamato pertenecientes al primer grupo pueden ser empleados para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, tales como la psicosis, epilepsia, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos y déficits de memoria, así como también dolor crónico y agudo.

Otras indicaciones tratables en esta conexión son la función cerebral restringida ocasionada por operaciones de by-pass o trasplantes, suministro de sangre pobre al cerebro, lesiones en la columna vertebral, lesiones en la cabeza, hipoxia causada por el embarazo, arresto cardíaco e hipoglucemia. Además, son indicaciones tratables, la isquemia, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), demencia causada por el SIDA, lesiones en el ojo, retinopatía, parkinsonismo idiopático o parkinsonismo causado por medicamentos así como condiciones que conducen a funciones glutamato-deficientes, tales como p. ej., los espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción a la nicotina, adicción a opiáceos, ansiedad, vómitos, disquinesia y depresiones.

Los trastornos inducidos total o parcialmente por el mGluR5 son por ejemplo los procesos degenerativos agudos, traumáticos y crónicos del sistema nervioso, tales como la

enfermedad de Alzheimer, demencia senil, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, enfermedades psiquiátricas tales como la esquizofrenia y ansiedad, depresión, dolor y dependencia a las drogas (*Expert Opin. Ther. Patents* (2002), 12,(12)).

Los antagonistas selectivos del mGluR5 son especialmente útiles para el tratamiento de la ansiedad y el dolor.

La invención se refiere a compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, a los compuestos más arriba mencionados como sustancias farmacéuticamente activas y a su producción.

La invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula general I, seguido de los procedimientos generales como se ha descrito más arriba para compuestos de fórmula I.

Además, la invención se refiere también a medicamentos que contienen uno o más compuestos de la presente invención y excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento y prevención de trastornos inducidos por el receptor mGluR5, tales como trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, en particular, la ansiedad y el dolor crónico o agudo.

La invención se refiere también al empleo de un compuesto de acuerdo con la presente invención así como su sal farmacéuticamente aceptable para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y prevención de trastornos inducidos por el receptor mGluR5 como se ha descrito más arriba.

Las siguientes definiciones de términos generales empleados en la presente descripción se aplican independien-

temente de si los términos en cuestión van solos o en combinación. El término "alquilo inferior" empleado en la presente descripción significa un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada, con 1 a 6 átomos de carbono, de preferencia con 1 a 4 átomos de carbono, tal como el metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo y similares.

El término "alcoxilo inferior" significa un radical alquilo inferior en el sentido de la anterior definición unido mediante un átomo de oxígeno. Ejemplos de radicales "alcoxilo inferior" son p. ej., metoxilo, etoxilo, isopropoxilo y similares.

El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo y yodo.

"Ariilo" representa un grupo carbocíclico aromático consistente en un anillo individual o uno o más anillos fusionados en los cuales por lo menos un anillo es aromático por naturaleza. El grupo ariilo preferido es el fenilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el nitrógeno, oxígeno o azufre. Son preferidos aquellos grupos heteroarilos seleccionados a partir del nitrógeno. Ejemplos de tales grupos heteroarilos son el piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridazinilo.

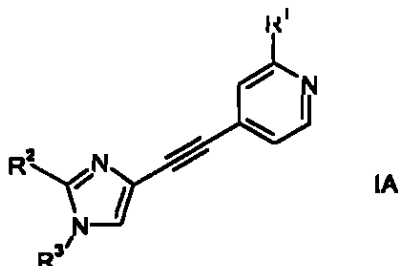
El término "cicloalquiló" significa un grupo carbocíclico saturado, que contiene 3-12 átomos de carbono, de preferencia 3-6 átomos de carbono.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere

a cualquier sal derivada de un ácido o base inorgánico u orgánico.

Comprendidos en la fórmula I están también los compuestos de fórmula general IA:

5



en donde

$R^1$  significa halógeno;

$R^2$  significa alquilo inferior;

10  $R^3$  significa arilo o heteroarilo, el cual está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados del grupo formado por halógeno, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, ciano,  $NR'R''$  ó mediante 1-morfolinilo, o mediante

15 1-pirrolidinilo, opcionalmente sustituido con  $(CH_2)_{0,1}OR$ , ó mediante

piperidinilo, opcionalmente sustituido con  $(CH_2)_{0,1}OR$ , ó mediante

20 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, o mediante piperazinilo, opcionalmente sustituido con alquilo inferior ó  $(CH_2)_{0,1}$ -cicloalquilo;

$R$  es hidrógeno, alquilo inferior o  $(CH_2)_{0,1}$ -cicloalquilo;

$R'$ ,  $R''$  son independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior,  $(CH_2)_{0,1}$ -cicloalquilo ó  $(CH_2)_nOR$ ;

n es 1 ó 2

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos preferidos de fórmula I y IA son aquellos en los cuales R<sup>1</sup> es cloro o flúor.

Especialmente preferidos son aquellos compuestos de este grupo en los cuales R<sup>3</sup> es heteroarilo sin substituir o substituido, en donde la substitución se selecciona entre flúor, CF<sub>3</sub> y alquilo inferior, por ejemplo, los siguientes compuestos:

- 2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-trifluormetil-pirimidina,
- 2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piracina,
- 2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-trifluormetil-piridina,
- 3-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluor-piridina,
- 4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazolil-1-il]-2-trifluormetil-pirimidina,
- 2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazolil-1-il]-6-metil-4-trifluormetil-piridina, ó
- 2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazolil-1-il]-5-metil-piridina.

Especialmente preferidos son además aquellos compuestos de este grupo en donde R<sup>3</sup> es arilo, substituido por uno o más halógenos, por ejemplo, los siguientes compuestos:

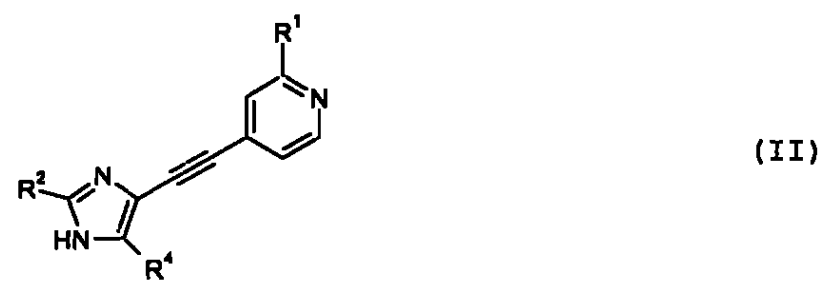
2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-

- iletinil]-piridina,
- 2-fluor-4-[1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina,
- 2-cloro-4-[1-(3,5-difluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina,
- 5 2-cloro-4-[1-(3,5-difluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina,
- 6 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.
- 10

Los compuestos de fórmula I ó IA de la invención, pueden prepararse de acuerdo con un procedimiento, que comprende la reacción

(a) de un compuesto de fórmula II

15



en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados como se ha definido más arriba,

con un compuesto de fórmula III

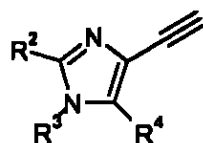
20



en donde R<sup>3</sup> tiene los significados como se ha definido más arriba y Z es halógeno ó B(OH)<sub>2</sub>; ó

(b) de un compuesto de fórmula IV

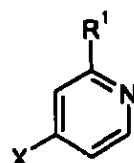
;



(IV)

en donde R², R³ y R⁴ tienen los significados como se ha  
definido más arriba,

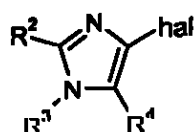
5 con un compuesto de fórmula V



(V)

en donde R¹ tiene los significados como se ha definido  
más arriba, y X es halógeno; ó

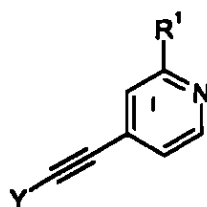
10 (c) de un compuesto de fórmula VI



(VI)

15 en donde R², R³ y R⁴ tienen los significados como se han  
definido más arriba y hal es halógeno, con un compuesto de  
fórmula VII

20



(VII)

en donde R¹ tiene el significado como se ha definido más  
arriba e Y es trimetilsililo o hidrógeno.

La reacción como se describe en (a) puede efectuarse de acuerdo con procedimientos estándar, p. ej., por arilación de un compuesto de fórmula II empleando un ácido borónico aromático y un catalizador de cobre en un disolvente como el diclorometano o el tetrahydrofurano [ver p. ej., Colmann y col., Org. Lett. 2:1233 (2000)] o calentando un compuesto de fórmula II y un compuesto de fórmula III en donde Z es halógeno con una base como el carbonato de potasio o el carbonato de cesio en un disolvente como la dimetilformamida, o catalizado con Pd de acuerdo con las condiciones de Buchwald [ver p. ej., el ejemplo 8; Buchwald y col., Tetrahedron Lett. 40:2657 (1999)]. La reacción como se describe en (b) puede efectuarse mediante una copulación Sonogashira de un compuesto de fórmula IV y un compuesto de fórmula V en presencia de p. ej., CuI,  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$  en un disolvente como el tetrahydrofurano o la dimetilformamida [Sonogashira y col., Synthesis 777 (1977)]. En una versión, el significado de X en compuestos de fórmula V es bromo o yodo. La reacción como se describe en (c) más arriba, puede p. ej., efectuarse en presencia de CuI,  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $n\text{-Bu}_4\text{F}$  en un disolvente como el tetrahydro-furano o la dimetilformamida.

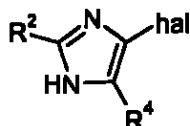
Las formas de sal se elaboran mediante procedimientos estándar conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmulas II, IV, VI y VII son nuevos y también una versión de la presente invención.

Los compuestos de fórmulas III y V son comercialmente disponibles o su preparación es conocida por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula II pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIII

5



(VIII)

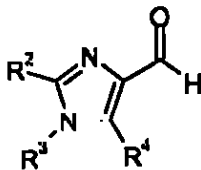
en donde  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados de más arriba, y hal es halógeno,

con un compuesto de fórmula VII como más arriba.

Los compuestos de fórmula VIII pueden prepararse como se ha descrito p. ej., en Cliff y Pyne (Synthesis 681-682 (1994)).

Los compuestos de fórmula IV pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IX

15

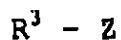


(IX)

en donde  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  tienen los significados definidos más arriba,

con dimetil(1-diazo-2-oxopropil)fosfonato como se describe en Ohira [Synth. Comm. 19:561-564(1989)].

Pueden prepararse compuestos de fórmula VI haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIII como más arriba, con un compuesto de fórmula X



(X)

en donde  $R^3$  tiene los significados como se definen más arriba y Z es halógeno ó  $B(OH)_2$ .

25

La reacción puede tener lugar por arilación de un compuesto de fórmula VIII o bien empleando un ácido borónico aromático (compuesto de fórmula X) y un catalizador de cobre en un disolvente como el diclorometano o tetrahidrofurano en atmósfera de oxígeno [ver p. ej., Colmann y col., Org. Lett. 2:1233 (2000)] ó calentando con  $R^3-Z$  en donde Z es halógeno, con una base como el carbonato de potasio o carbonato de cesio en un disolvente como la dimetilformamida, o catalizado con Pd de acuerdo con las condiciones de Buchwald [ver p. ej., el ejemplo 8; Buchwald y col., Tetrahedron Lett. 40:2657 (1999)].

Los compuestos de fórmula VII pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula V como más arriba, con un compuesto de fórmula XI

15

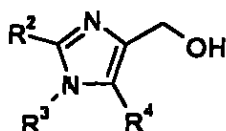


(XI)

La reacción puede tener lugar mediante una copulación Sonogashira en presencia de p. ej., CuI,  $(Ph_3P)_2PdCl_2$ ,  $Et_3N$  en un disolvente como el tetrahidrofurano o la dimetilformamida [Sonogashira y col., Synthesis 777 (1977)].

Los compuestos de fórmula IX pueden prepararse por oxidación de un compuesto de fórmula XII

25



(XII)

de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en la técnica.

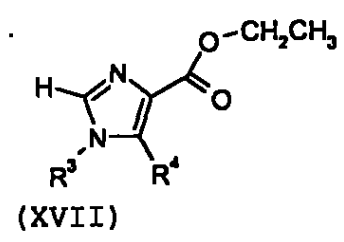
con el cloruro de terc.-butil dimetil sililo de acuerdo con métodos ya conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula XV pueden prepararse por tratamiento de un compuesto de fórmula XVI



con un agente reductor de acuerdo con los métodos ya conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula XVI pueden prepararse mediante la hidrólisis de un compuesto de fórmula XVII



de acuerdo con los métodos ya conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula XVII pueden prepararse mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula XVIII



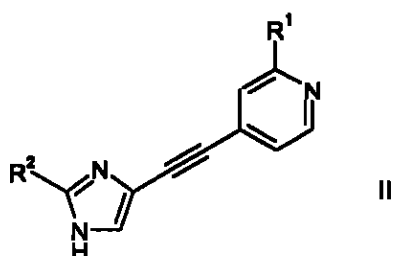
con p. ej., ortoformiato de trietilo, etilnitro acetato, ácido acético glacial y polvo de hierro, de acuerdo con métodos ya conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula XVIII están comercialmente disponibles.

Los compuestos de fórmula general IA, y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden también fabricarse mediante los procedimientos generales, los cuales procedimientos están

descritos más adelante en el esquema 1 para compuestos en donde  $R^1$  es cloro,  $R^2$  es metilo y  $R^3$  es 4-trifluormetil-piridin-2-ilo (ver ejemplo 3), y en el esquema 2 para compuestos en donde  $R^1$  es cloro,  $R^2$  es metilo y  $R^3$  es 4-fluor-fenilo (ver ejemplo 1), pero los cuales procedimientos son aplicables para todos los compuestos de acuerdo con la fórmula I y IA, como se describe a continuación:

a) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula

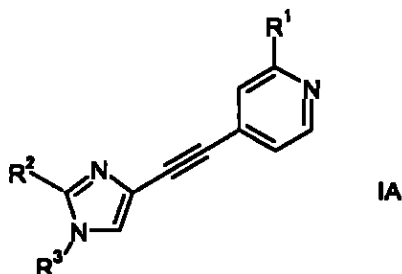


10

con un compuesto de fórmula  $R^3Z$  III

en donde  $R_3$  tiene el significado como se ha definido más arriba y Z es halógeno ó  $B(OH)_2$ ,

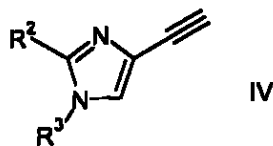
15 para dar un compuesto de fórmula



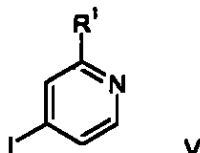
en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se ha descrito más arriba, y hal es de preferencia cloro o flúor, o

20 b) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula

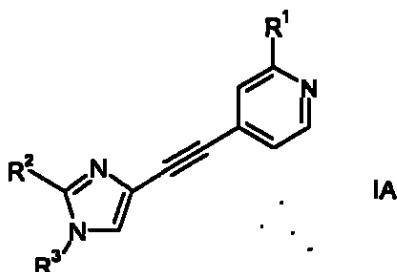
17



con un compuesto de fórmula



para dar un compuesto de fórmula

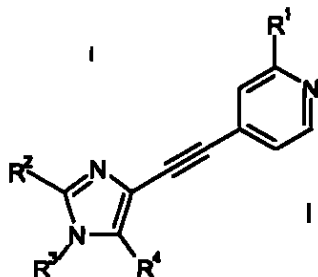


en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se ha descrito más arriba, y si se desea, cuando  $R^4$  es distinto de hidrógeno,

c) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula IA con un compuesto de fórmula:



para dar un compuesto de fórmula



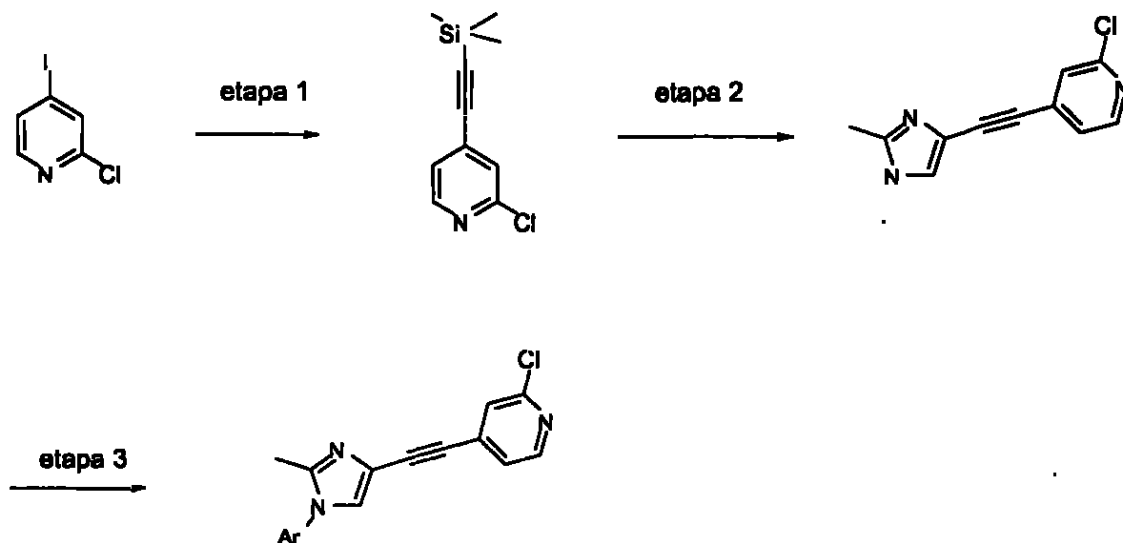
en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se ha descrito más arriba, y si se desea,

convirtiendo los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

El procedimiento 1 está resumido en el esquema 1.

Los materiales de partida son compuestos ya conocidos o pueden prepararse de acuerdo con los métodos ya conocidos en la técnica.

### Esquema 1



#### Paso 1:

Se disuelve la 2-cloro-4-yodo-piridina en THF y trietilamina. A continuación se elimina el oxígeno de la solución. Se añaden la trifenilfosfina y el cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Se añade yoduro de cobre (I) y trimetilsililacetileno. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, El producto deseado, la 2-cloro-4-trimetilsilaniletinil-piridina

se obtiene después del procesado convencional. Este material se emplea sin más purificación para el próximo paso.

Paso 2:

Solución 1: Se disuelven la 2-cloro-4-trimetilsilaniletinil-piridina y el 5-yodo-2-metil-1H-imidazol, (síntesis: M.D. Cliff, S.G. Pyne, *Synthesis* 1994, 681-682), en THF y DMF. A continuación, se elimina el oxígeno de la solución.

Solución 2: Se disuelven la trifenilfosfina, el cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II), el yoduro de cobre (I) y la trietilamina en THF. A continuación se elimina el oxígeno de la solución.

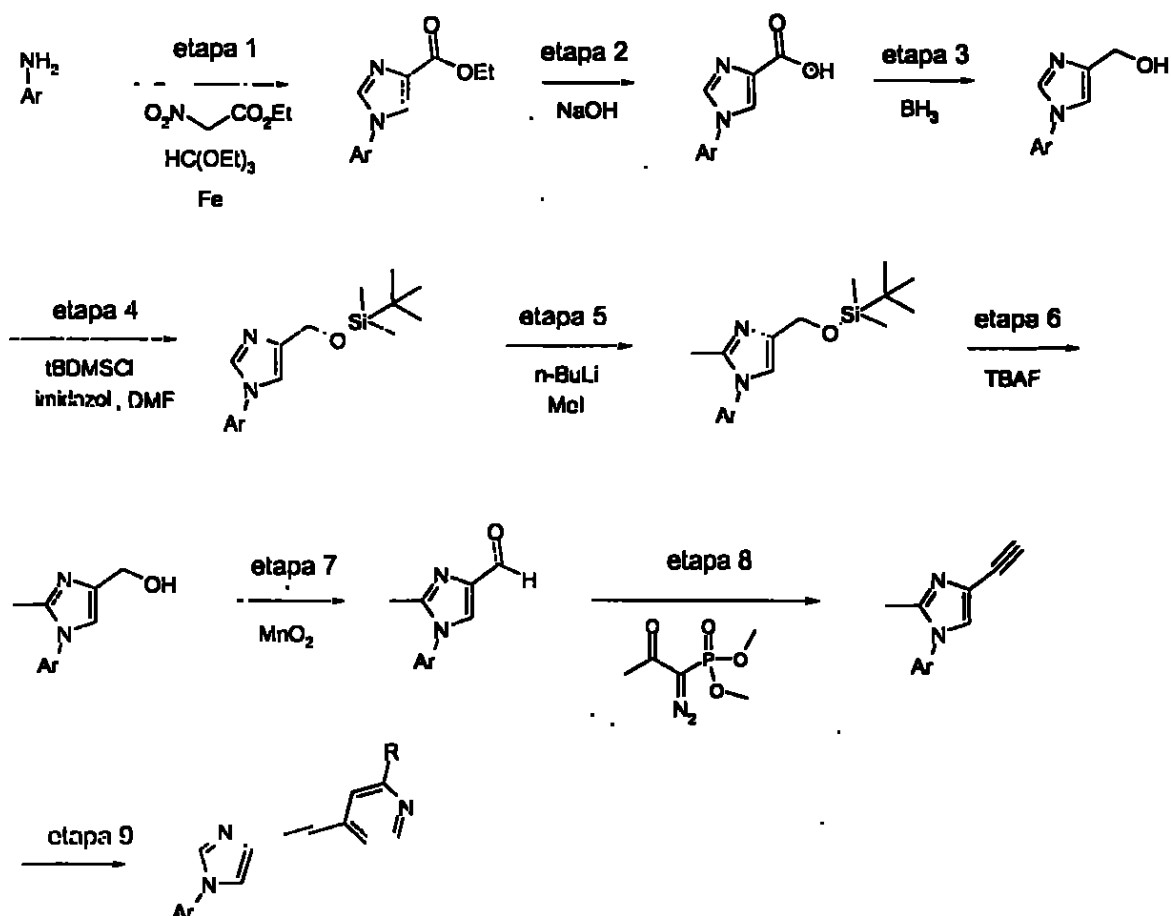
La solución 2 se calienta a 40°C y se añade la solución 1 gota a gota. La mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 60°C y se añade solución de fluoruro de tetrabutilamonio gota a gota. A continuación, la reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se obtiene el producto deseado, la 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina después del procesado convencional.

Paso 3:

La 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina se disuelve en dimetilformamida. Se añade carbonato de potasio y 2-cloro-4-trifluormetil-pirimidina, y la mezcla de reacción se agita a aproximadamente 80°C durante la noche. Se obtiene la 2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-trifluormetil-pirimidina.

El procedimiento 2 está resumido en el esquema 2.

## Esquema 2

Paso 1:

Se mezcla la 4-fluoranolina a temperatura ambiente con ortoformiato de trietilo, nitroacetato de etilo y ácido acético glacial. La mezcla de reacción se calienta a reflujo con agitación mecánica durante aproximadamente 2 horas. Se añade más ortoformiato de trietilo y ácido acético glacial. Se añade hierro en polvo en 3 porciones durante aproximadamente 8 horas mientras se mantiene la mezcla de reacción a reflujo. Se añade acetato de etilo y se continúa el reflujo. El producto crudo, el éster etílico del ácido 1-(4-fluor-fenil)-1H-

imidazol-4-carboxílico se emplea sin más purificación para el próximo paso.

Paso 2:

El éster etílico del ácido 1-(4-fluor-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico crudo, se disuelve en dioxano y solución de hidróxido de sodio. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante aproximadamente 2 horas. Se añade carbon vegetal y se continúa el reflujo. Se obtiene el compuesto deseado, el ácido 1-(4-fluor-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico.

Paso 3:

El ácido 1-(4-fluor-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico, se disuelve en THF. Se añade gota a gota, complejo de borano tetrahidrofurano en THF. La reacción se calienta a reflujo durante 2 horas y se agita a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se enfría a 0°C y se añade metanol gota a gota. Se evaporan los disolventes y el residuo se disuelve con HCl y se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a continuación a 0°C y se añade hidróxido de sodio gota a gota. Se obtiene el compuesto deseado, el [1-(4-fluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-metanol.

Paso 4:

Se disuelve el [1-(4-fluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-metanol en DMF. Se añaden imidazol y terc.butildimetil clorosilano. La mezcla de reacción se agita a aproximadamente 45°C durante la noche. Se obtiene el compuesto deseado, el 4-(terc-butil-dimetil-silanoloximetil)-1-(4-fluor-fenil)-1H-imidazol.

Paso 5:

Se disuelve el 4-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-1-(4-fluor-fenil)-1H-imidazol en THF y se enfría a -78°C. Se añade butil litio en hexano gota a gota. La mezcla de reacción se calienta hasta -25°C, se mantiene a -25°C durante 10 minutos y a continuación se enfría de nuevo hasta -78°C. Se añade yodometano gota a gota. La mezcla de reacción se calienta lentamente hasta temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se obtiene el compuesto deseado, el 4-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol.

Paso 6:

Se disuelve el 4-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol en THF. Se añade fluoruro de tetrabutilamonio en THF y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se obtiene el compuesto deseado, el [1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-il]-metanol.

Paso 7:

Se disuelve el [1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-il]-metanol en cloruro de metileno. Se añade óxido de manganeso (IV) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 días. La suspensión se filtra a través de un taco de dicálice "speed plus" y se obtiene el compuesto deseado, el (4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-carbaldehído.

Paso 8:

Se disuelve en metano el éster dimetílico del ácido (1-

diazo-2-oxo-propil)-fosfónico. Se añade carbonato de potasio. Se añade gota a gota una solución de 1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-carbaldehído en metanol a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se obtiene el compuesto deseado, el 4-etinil-1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol.

Paso 9:

Se disuelve 2-cloro-4-yodopiridina en THF. Esta mezcla se desgasifica y se rellena de argón varias veces para eliminar el oxígeno de la solución. Se añade trifenilfosfina y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añade yoduro de cobre(I) y 4-etinil-1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 días. Se obtiene el producto deseado, el 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-yletinil]-piridina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I pueden prepararse fácilmente de acuerdo con los métodos ya conocidos per se, y tomando en consideración la naturaleza del compuesto que se quiere convertir en una sal. Los ácidos inorgánicos u orgánicos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, y similares, son adecuados para la formación

de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos básicos de fórmula I. Los compuestos que contienen metales alcalinos o metales alcalino-térreos, por ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio o similares, aminos básicas o aminoácidos básicos son adecuados para la formación de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos ácidos.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son, como ya se ha mencionado más arriba, antagonistas de los receptores metabotrópicos del glutamato, y pueden emplearse para el tratamiento o prevención de trastornos inducidos por receptores mGluR5, tales como trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, trastornos cognitivos y déficits de memoria, así como también el dolor agudo y crónico. Los trastornos neurológicos tratables son por ejemplo, la epilepsia, esquizofrenia, ansiedad, procesos degenerativos agudos, traumáticos o crónicos del sistema nervioso tales como la enfermedad de Alzheimer, demencia senil, corea de Huntington, ALS, esclerosis múltiple, demencia causada por el SIDA, lesiones oculares, retinopatía, parkinsonismo idiopático o parkinsonismo causado por medicamentos así como condiciones que conducen a funciones glutamato-deficientes, tales como p. ej., espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción al alcohol, adicción a la nicotina, psicosis, adicción a los opiáceos, ansiedad, vómitos, disquinesia y depresión. Otras indicaciones tratables son p. ej., la función cerebral limitada causada por operaciones de bypass o trasplantes, pobre suministro de sangre al cerebro, lesiones de la médula

espinal, lesiones de la cabeza, hipoxia causada por el embarazo, paro cardíaco e hipoglucemia.

Los compuestos de fórmula 1 y sus sales farmacéuticamente aceptables son especialmente útiles como analgésicos. Tipos tratables de dolor son p. ej., el dolor inflamatorio tal como la artritis y la enfermedad reumatoide, vasculitis, dolor neuropático tal como la neuralgia trigeminal o herpética, dolor de neuropatía diabética, causalgia, hiperalgesia, dolor crónico grave, dolor post-operatorio y dolor asociado con varias condiciones como p. ej., cáncer, angina, cólico renal o biliar, menstruación, migraña y gota.

La actividad farmacológica de los compuestos se comprobó empleando el método siguiente:

Para experimentos de unión, el receptor mGlu 5a humano que codifica el ADNc fue transitoriamente transfectado dentro de células EBNA empleando un procedimiento descrito por Schlaeger y Christensen [Cytotechnology 15:1-13 (1998)]. Los homogenatos de membrana celular se almacenaron a -80°C hasta el día del ensayo, en cuyo día se descongelaron, se resuspendieron y se trataron con el polytron en 15 mM de Tris.HCl, 120 mM de NaCl, 100 mM de KCl, 25 mM de CaCl<sub>2</sub>, 25 mM de MgCl<sub>2</sub>, de tampón de unión a pH 7,4 para una concentración final del ensayo de 20 µg de proteína/pocillo.

Se determinaron las isotermas de saturación mediante la adición de doce concentraciones [<sup>3</sup>H]MPEP (de 0,04 a 100 nM) a estas membranas (en un volumen total de 200 µl) durante 1 hora a 4°C. Se realizaron experimentos de competición con una concentración fija de [<sup>3</sup>H]MPEP (2nM) y valores de IC<sub>50</sub> de

compuestos de ensayo evaluados empleando 11 concentraciones (0,3 - 10.000 nM). Las incubaciones se efectuaron durante 1 hora a 4°C.

Al final de la incubación, se filtraron las membranas por un unifiltro (microplaca blanca de 96 pocillos con GF unido/filtro C preincubado durante 1 hora en 0,1% de PEI en tampón de lavado, Packard BioScience, Meriden, CT) con un cosechador Filtermate 96 (Packard BioScience) y lavado 3 veces con 50 mM de Tris-HCl, pH 7,4, de tampón frío. Se midió una unión no específica en presencia de 10  $\mu$ M de MPEP. Se contó la radioactividad en el filtro (3 minutos) con un contador de centelleo de microplaca de contaje Packard Top, con corrección de extinción después de la adición de 45  $\mu$ l de microscint 40 (Canberra Packard S.A., Zürich, Suiza) y agitando durante 20 minutos.

Para ensayos funcionales se efectuaron medidas de  $[Ca^{2+}]_i$  como se ha descrito anteriormente por Porter y col., [Br. J. Pharmacol. 128:13-20 (1999)] sobre receptores mGlu 5a recombinantes humanos en células HEK-293. Las células se tiñeron empleando Fluo 4-AM (obtenible en FLUKA, 0,2  $\mu$ M de concentración final). Las mediciones de  $[Ca^{2+}]_i$  se efectuaron empleando un lector fluorométrico de placa de imagen (FLIPR, Molecular Devices Corporation, La Jolla, CA, USA). La evaluación de los antagonistas se efectuó después de 5 minutos de preincubación con los compuestos de ensayo, seguido por la adición de una adición submáxima de agonista.

Las curvas de inhibición (antagonistas) se ajustaron con una ecuación logística de cuatro parámetros que dan el  $IC_{50}$  y

el coeficiente Hill empleando un software iterativo de ajuste de la curva no lineal (ajuste Xcel).

Para experimentos de unión, se dieron los valores  $K_i$  de los compuestos ensayados. El valor  $K_i$  se define por la siguiente fórmula:

$$K_i = IC_{50} / [1 + L/K_d]$$

en la cual los valores de  $IC_{50}$  son aquellas concentraciones de los compuestos ensayados que ocasionan el 50% de inhibición del radioligando de competición ( $[^3H]MPEP$ ).  $L$  es la concentración del radioligando empleado en el experimento de unión y el valor de  $K_d$  del radioligando se determina empíricamente para cada lote de membranas preparado.

Los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor mGluR 5a. Las actividades de los compuestos de fórmula I medidas en el ensayo descrito más arriba están en el margen de  $K_i < 70$  nM.

| Ejemplo | $K_i$ (nM) | Ejemplo | $K_i$ (nM) |
|---------|------------|---------|------------|
| 2       | 23         | 28      | 23         |
| 5       | 21         | 30      | 36         |
| 6       | 63         | 31      | 69         |
| 8       | 24         | 33      | 24         |
| 10      | 44         | 35      | 39         |
| 18      | 25         |         |            |
| 20      | 15         |         |            |
| 22      | 26         |         |            |
| 25      | 40         |         |            |
| 26      | 12         |         |            |

Los compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente

aceptables de los mismos pueden ser empleados como medicamentos, p. ej., en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse oralmente, p. ej., en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también rectalmente, p. ej., en forma de supositorios, o parenteralmente, p. ej., en forma de soluciones para inyección.

10 Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden procesarse con soportes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la elaboración de preparaciones farmacéuticas. Pueden emplearse la lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales y similares, por ejemplo, como tales soportes para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras. Soportes adecuados para las cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, los aceites vegetales, ceras, grasas, polioles  
15 semisólidos y líquidos, y similares; en función de la naturaleza de la sustancia activa no se utilizan habitualmente soportes en el caso de las cápsulas de gelatina blandas. Soportes adecuados para la producción de soluciones y jarabes, son por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y similares. Coadyuvantes como p. ej.,  
20 alcoholes, polioles, glicerina, aceites vegetales y similares, pueden emplearse para soluciones acuosas para inyección de sales solubles en agua de compuestos de fórmula

I, pero por regla general, no son necesarios. Soportes adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos, y similares.

5 Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener también otras  
10 sustancias terapéuticamente valiosas.

Como se ha mencionado al principio, los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I ó sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y un excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, así como  
15 también un procedimiento para la producción de dichos medicamentos, el cual comprende la conversión de uno o más compuestos de fórmula I ó sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas. en una forma galénica de  
20 dosificación conjuntamente con uno o más soportes terapéuticamente inertes.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites, y por supuesto se ajustará a las necesidades individuales de cada caso particular. En general la dosificación efectiva  
25 para la administración oral<sup>1</sup> o parenteral está entre 0,01-20 mg/kg/día, prefiriéndose una dosificación de 0,1-10 mg/kg/día para todas las indicaciones descritas. La dosificación diaria para un adulto humano que pese 70 kg es en consecuencia entre

0,7-1400 mg por día, de preferencia entre 7 y 700 mg por día.

Los siguientes ejemplos se exponen para aclarar más la invención:

#### Ejemplo 1

2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-  
iletinil]-piridina

Se disolvió la 2-cloro-4-yodopiridina (1,39 g, 5,8 mmoles) en 50 ml de THF anhidro. Esta mezcla se desgasificó y se rellenó con argón varias veces para eliminar el oxígeno de la solución. Se añadió trifenilfosfina (39 mg, 0,15 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (170 mg, 0,24 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió yoduro de cobre (I) (28 mg, 0,15 mmoles) y 4-etinil-1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol (970 mg, 4,84 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en 100 ml de agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo (100 ml cada vez). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílica gel (gradiente ciclohexano/acetato de etilo/trietilamina 1:0:0 -> 10:10:1) y recristalización con heptano y acetato de etilo. El producto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (545 mg, 36%), EM:  $m/e = 312,1$  ( $M+H^+$ ).

#### Ejemplo 2

2-fluor-4-[1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-  
iletinil]-piridina

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 296,1 (M+H<sup>+</sup>), de acuerdo con el método general del ejemplo 1 a partir de la 4-etinil-1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol y 2-fluor-4-yodopiridina.

5

### Ejemplo 3

#### 2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-trifluormetil-pirimidina

Se disolvió la 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina (150 mg, 0,69 mmoles) en 5 ml de dimetiltormamida. Se añadió carbonato de potasio (190 mg, 1,37 mmoles) y 2-cloro-4-trifluormetil-pirimidina (189 mg, 0,66 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en 70 ml de agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo (100 ml cada vez).  
10 Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se recrystalizó con éter dietílico y el compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (190 mg, 76%), EM: m/e = 364,1 (M+H<sup>+</sup>).  
15

20

### Ejemplo 4

#### 2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirazina

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 296,1 (M+H<sup>+</sup>), de acuerdo con el método general del ejemplo 3, a  
25 partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y 2-cloropirazina.

### Ejemplo 5

**2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-trifluormetil-piridina**

Se preparó el compuesto del título, EM:  $m/e = 363,1$  ( $M+H^+$ ), de acuerdo con el método general del ejemplo 3 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y 2-fluor-6-(trifluormetil)piridina.

**Ejemplo 6**

**3-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluor-piridina**

Se preparó el compuesto del título, EM:  $m/e = 313,1$  ( $M+H^+$ ), de acuerdo con el método general del ejemplo 3 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y 3,5-difluor-piridina.

**Ejemplo 7**

**2-cloro-4-[1-(4-cloro-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina**

Se disolvió el 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina (150 mg, 0,69 mmoles), en 30 ml de diclorometano. Se añadieron tamices moleculares en polvo (3A, 200 mg), ácido 4-clorobenceno borónico (216 mg, 1,38 mmoles) y  $[Cu(OH)TMEDA]_2Cl_2$  (113 mg, 0,24 mmoles). Se borboteó oxígeno a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de dicalite "speed plus", y se lavó con 50 ml de diclorometano. El filtrado se lavó con 50 ml de agua, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en silica gel

(gradiente de heptano/acetato de etilo 100: -> 3:2) y recristalización con diisopropiléter. El compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (42 mg, 19%), EM:m/e = 392,2 (M+H').

5

#### Ejemplo 8

**2-cloro-4-[1-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina**

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 367,7 (M+H<sup>+</sup>), de acuerdo con el método general del ejemplo 7 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y el ácido 3,4-diclorobenceno borónico.

#### Ejemplo 9

**Fumarato de 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2-isopropil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina**

15 Paso 1: 1-(4-fluor-fenil)-4-yodo-2-isopropil-1H-imidazol

Se preparó el compuesto del título EM: m/e = 331,1 (M+H<sup>+</sup>), de acuerdo con el método general del ejemplo 7 a partir del 5-yodo-2-isopropil-1H-imidazol y el ácido 4-fluorbenceno borónico.

20 Paso 2: Fumarato de 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2-isopropil-1H-imidazol-4-iletinil]piridina.

Se preparó el compuesto del título EM: m/e = 340,1 (M+H<sup>+</sup>), de acuerdo con el método general del ejemplo 8, paso 2, a partir del 2-cloro-4-trimetilsilaniletinil-piridina y 1-(4-fluor-fenil)-4-yodo-2-isopropil-1H-imidazol y cristalización con metanol y 1,05 equiv. de ácido fumárico.

25

#### Ejemplo 10

**4-[1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-  
piridin-2-carbonitrilo**

Se preparó el compuesto del título EM: m/e = 303,1 (M+H<sup>+</sup>), de acuerdo con el método general del ejemplo 7 a partir del 4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridin-2-carbonitrilo y el ácido 4-fluorbenceno borónico.

**4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridin-2-carbonitrilo**

Se disolvieron trifenilfosfina (126 mg, 0,48 mmoles),  
10 cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,01 g, 1,44 mmoles) y trietilamina (3,65 g, 101,2 mmoles), en 40 ml de THF anhidro. Esta mezcla se desgasificó y rellenó con argón varias veces para eliminar el oxígeno de la solución. Se añadió 4-yodo-2-metil-1H-imidazol [Tetra-hedron Letters 30(11), 1409  
15 (1989)] (5,0 g, 20,8 mmoles), 4-trimetilsilaniletinil-piridin-2-carbonitrilo (4,43 g, 22,1 mmoles), y yoduro de cobre(I) (46 mg, 0,24 mmoles), y la mezcla se calentó a 60°C. Se añadió una solución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio (24 ml, 24,0 mmoles) gota a gota, durante un período de 30 minutos. Una vez  
20 terminada la adición, se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante una hora más. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en 200 ml de agua y se extrajo tres veces con 200 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron.  
25 El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílica gel (metanol/cloruro de metileno 5:95). El producto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (1,06 g, 21%). EM: m/e = 208,9 (M<sup>+</sup>).

**4-trimetilsilaniletinil-piridin-2-carbonitrilo**

Se disolvió el 4-bromo-2-piridincarbonitrilo [Cesko-Slovenska Farmacie 25(5),181(1976)] (0,73 g, 4,0 mmoles), en 18 ml de THF anhidro. Esta mezcla se desgasificó y rellenó con argón varias veces para eliminar el oxígeno de la solución. Se añadieron trifenilfosfina (31 mg, 0,12 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (141 mg, 0,20 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió yoduro de cobre(I) (23 mg, 0,12 mmoles) y trimetilsilil-acetileno (590 mg, 6,0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en 100 ml de agua y se extrajo tres veces con 100 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sul-fato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílica gel (heptano/cloruro de metileno 1:2). El producto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (329 mg, 41%). EM: m/e = 201,3 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 11****2-cloro-4-[1-(2,4-difluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina**

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 330,4 (M+H<sup>+</sup>), de acuerdo con el método general del ejemplo 7 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y el ácido 2,4-difluorbenzoico bórico.

**Ejemplo 12**

**2-cloro-4-[1-(3,4-difluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina**

Se preparó el compuesto del título, EM:  $m/e = 330,4$  ( $M+H^+$ ), de acuerdo con el método general del ejemplo 7 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y el ácido 3,4-difluorobenceno borónico.

**Ejemplo 13**

**4-[1-(3,4-difluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridin-2-carbonitrilo**

Se preparó el compuesto del título, EM:  $m/e = 321,5$  ( $M+H^+$ ), de acuerdo con el método general del ejemplo 7 a partir del 4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridin-2-carbonitrilo y el ácido 3,4-fluorobenceno borónico.

**Ejemplo 14**

**2-cloro-4-[1-(3-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina**

Se preparó el compuesto del título, EM:  $m/e = 312,5$  ( $M+H^+$ ), de acuerdo con el método general del ejemplo 7 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y el ácido 3-fluorobenceno borónico.

**Ejemplo 15**

**2-cloro-4-[1-(3,5-difluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina**

Se preparó el compuesto del título, EM:  $m/e = 330,3$  ( $M+H^+$ ), de acuerdo con el método general del ejemplo 7 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y el ácido 3,5-difluorobenceno borónico.

**Ejemplo 16**

**4-[1-(3,5-difluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridin-2-carbonitrilo**

Se preparó el compuesto del título, EM:  $m/e = 321,4$  ( $M+H^+$ ), de acuerdo con el método general del ejemplo 7 a partir del 4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridin-2-carbonitrilo y el ácido 3,5-fluorbenceno borónico.

**Ejemplo 17**

**2-cloro-4-[1-(3-fluor-4-metil-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina**

Se preparó el compuesto del título, EM:  $m/e = 326,4$  ( $M+H^+$ ), de acuerdo con el método general del ejemplo 7 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y el ácido 3-fluor-4-metil-benceno borónico.

**Ejemplo 18**

**2-cloro-4-[1-(4-fluor-3-metil-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina**

Se preparó el compuesto del título, EM:  $m/e = 326,4$  ( $M+H^+$ ), de acuerdo con el método general del ejemplo 7 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y el ácido 4-fluor-3-metil-benceno borónico.

**Ejemplo 19**

**2-cloro-4-[1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina**

Se preparó el compuesto del título, EM:  $m/e = 347,2$  ( $M+H^+$ ), de acuerdo con el método general del ejemplo 7 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y el ácido 3-cloro-4-fluor-benceno borónico.

**Ejemplo 20**

**2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirimidina**

Se preparó el compuesto del título, EM:  $m/e = 296,5$  ( $M+H^+$ ), de acuerdo con el método general del ejemplo 3 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y la 2-cloro-pirimidina.

**Ejemplo 25**

**2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-metil-pirimidina**

Se preparó el compuesto del título, EM:  $m/e = 310,4$  ( $M+H^+$ ), de acuerdo con el método general del ejemplo 3 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y la 2-cloro-4-metil-pirimidina.

**Ejemplo 26**

**2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-metoxi-pirimidina**

Se preparó el compuesto del título, EM:  $m/e = 326,5$  ( $M+H^+$ ), de acuerdo con el método general del ejemplo 3 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y la 2-cloro-4-metoxi-pirimidina.

**Ejemplo 27**

**2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluor-pirimidina**

Se preparó el compuesto del título, EM:  $m/e = 314,5$  ( $M+H^+$ ), de acuerdo con el método general del ejemplo 3 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y la 2-cloro-5-fluor-pirimidina.

**Ejemplo 28**

**4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-trifluormetil-pirimidina**

Se preparó el compuesto del título, EM:  $m/e = 364,5$  ( $M+H^+$ ), de acuerdo con el método general del ejemplo 3 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y la 4-cloro-2-trifluormetil-pirimidina.

**Ejemplo 29**

**2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-metil-piridina**

Se preparó el compuesto del título, EM:  $m/e = 309,5$  ( $M+H^+$ ), de acuerdo con el método general del ejemplo 3 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y la 2-fluor-6-metil-piridina.

**Ejemplo 30**

**2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-metil-piridina**

Se preparó el compuesto del título, EM:  $m/e = 309,5$  ( $M+H^+$ ), de acuerdo con el método general del ejemplo 3 a partir del 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y la 2-fluor-5-metil-piridina.

**Ejemplo 31**

**4-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridin-2-carbonitrilo**

Se preparó el compuesto del título, EM:  $m/e = 320,0$ , 322,1 ( $M+H^+$ ), de acuerdo con el método general del ejemplo 7 a partir del 4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridin-2-carbonitrilo y el ácido 6-cloro-3-piridinil-borónico.

**Ejemplo 32**

781  
178

piridina y el trimetilsililacetileno.

Paso 3: 2-ciclopropil-5-(2-metil-4-trimetilsilanil-etinil-imidazol-1-il)-piridina

Se disolvió la 2-cloro-5-(2-metil-4-trimetilsilaniletinil-imidazol-1-il)-piridina (425 mg, 1,47 mmoles) en cloruro de ciclopropilzinc 0,4 M en THF (7,33 ml, 0,4 M en THF), y se añadió tetrakis(trifenilfosfin)paladio (34 mg, 0,03 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas y se vertió en 50 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo (50 ml cada vez). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílica gel (gradiente de heptano/acetato de etilo 100:0 → 1:1) y el producto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (395 mg, 91%), EM:m/e = 296,2 (M+H<sup>+</sup>).

Paso 4: 2-cloro-4-[1-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-2-isopropil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

Se preparó el compuesto del título EM:m/e = 335,6 (M+H<sup>+</sup>), de acuerdo con el método general del Ejemplo B, paso 2, a partir del 2-ciclopropil-5-(2-metil-4-trimetilsilaniletinil-imidazol-1-il)-piridina y 2-cloro-4-yodo-piridina.

Ejemplo 34

2-cloro-4-[1-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

Se disolvió la 2-cloro-4-[1-(3,5-difluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina (200 mg, 0,607 mmoles) en 10

179

ml de THF y se enfrió a  $-75^{\circ}\text{C}$ .

Se añadió la litiodiisopropilamida (0,45 ml, 0,91 mmoles), y la mezcla se agitó durante 15 minutos a  $-75^{\circ}\text{C}$ . Se añadió yodometano (0,05 ml, 0,85 mmoles) y se continuó agitando a  $-75^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. La mezcla de reacción se extinguió con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con agua y acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílica gel (gradiente de heptano/acetato de etilo 90:10  $\rightarrow$  20:80) y cristalización con acetato de etilo. El compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 19%), EM:m/e = 344,5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### Ejemplo 35

15      2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 326,5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), de acuerdo con el método general del ejemplo 34 a partir del 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

#### Ejemplo 36

2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-metil-4-trifluormetil-piridina

Paso 1: 2-(4-yodo-2-metil-imidazol-1-il)-6-metil-4-tri-  
25      fluormetil-piridina !

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 368,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), de acuerdo con el método general del ejemplo 3 a partir del 5-yodo-2-metil-1H-imidazol y la 2-cloro-6-metil-4-

183  
180

(trifluormetil)-piridina.

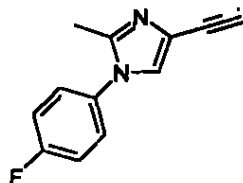
Paso 2: 2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-metil-4-trifluormetil-piridina

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 377,2 (M+H<sup>+</sup>), de acuerdo con el método general del ejemplo B, paso 2, a partir de la 2-cloro-4-trimetilsilaniletinil-piridina y la 2-(4-yodo-2-metil-imidazol-1-il)-6-metil-4-trifluormetil-piridina.

#### Síntesis de intermedios

##### Ejemplo A

**4-etinil-1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol**



##### Paso 1:

Ester etílico del ácido 1-(4-fluor-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico

Se mezcló la 4-fluoranolina (20,0 g, 175 mmoles) a temperatura ambiente con ortoformiato de trietilo (35,4 g, 233 mmoles), nitroacetato de etilo (28,5 g, 310 mmoles) y 4 ml de ácido acético glacial. La mezcla de reacción se calentó a reflujo con agitación mecánica durante 2 horas. Se añadió más ortoformiato de trietilo (200 ml) y ácido acético glacial (200 ml). Se añadió polvo de hierro (100 g, 1,79 mol) en 3 porciones durante 8 horas manteniendo la mezcla de reacción a reflujo. Se añadió acetato de etilo (700 ml) y el reflujo se continuó durante otras 2 horas. Se filtró la mezcla de

184  
181

reacción a través de un taco de dicalite "speed plus" y se lavó con 500 ml de acetato de etilo. Los disolventes se evaporaron y el producto crudo se empleó sin más purificación para el proximo paso.

5 Paso 2:

Acido 1-(4-fluor-fenil)-1H-imidazole-4-carboxilico

Se disolvió el éster etílico del ácido 1-(4-fluor-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico crudo (175 mmoles) en 450 ml de dioxano y se añadieron 450 ml de solución 2N de hidróxido de sodio. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Se añadió carbón vegetal (1 g, Norit SA II) y se continuó el reflujo durante 20 minutos más. Se filtró la mezcla en caliente y se lavó con 50 ml de solución 2N de hidróxido de sodio. El filtrado se trató con 550 ml de HCl 2N y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El material sólido se separó por filtración y se secó a 50°C y 15 mbars. El compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido blancuzco (28 g, 78%), MS: m/e = 205,1 (M-H).

Paso 3:

20 [1-(4-fluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-metanol

Se disolvió el ácido 1-(4-fluor-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (18 g, 87 mmoles) en 90 ml de THF anhidro. Se añadió gota a gota, complejo de borano tetrahidrofurano (174 ml, 1M en THF, 174 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadieron 100 ml de metanol gota a gota. Los disolventes se evaporaron. El residuo se disolvió en 100 ml de HCl 2N y se

145  
182

calentó a reflujo durante 2 horas. A continuación se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se añadieron gota a gota 120 ml de solución 2N de hidróxido de sodio. El material sólido se separó por filtración y se secó a 50°C y 15 mbars. Se obtuvo el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco (13 g, 78%), EM: m/e = 193,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Paso 4:

4-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-1-(4-fluor-fenil)-1H-imidazol

Se disolvió el [1-(4-fluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-metanol (13 g, 67,5 mmoles) en 65 ml de DMF. Se añadió imidazol (11 g, 162 mmoles) y terc. butildimetil clorosilano (12,2 g, 81 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 45°C durante la noche y se vertió sobre 500 ml de agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo (200 ml cada vez). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante columna cromatográfica sobre silica gel (cloruro de metileno/metanol 98:2) y se obtuvo el compuesto deseado en forma de un aceite de color pardo claro (20 g, 96%), EM: m/e = 291,2 (M-CH<sub>3</sub>), m/e = 249,1 (M-terc.butilo).

Paso 5:

4-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol |

Se disolvió el 4-(terc.-butil-dimetil-silaniloxietil)-1-(4-fluor-fenil)-1H-imidazol (18,2 g, 59,2 mmoles) en 600 ml de THF anhidro y se enfrió a -78°C. Se añadió n-butil litio

(55.5 ml, 1,6M en hexano, 88,8 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó hasta  $-25^{\circ}\text{C}$ , se mantuvo a  $-25^{\circ}\text{C}$  durante 10 minutos y a continuación se enfrió de nuevo a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se añadió yodometano (7,4 ml, 11,8 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en 300 ml de agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo (200 ml cada vez). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante columna cromatográfica sobre silica gel (gradiente ciclohexano/acetato de etilo 50:50  $\rightarrow$  20:80) y se obtuvo el compuesto deseado en forma de un aceite de color naranja (14,7 g, 77%),  
EM:  $m/e = 321,1$  ( $M+H^+$ ).

Paso 6:

[1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-il]-metanol

Se disolvió el 4-(terc-butil-dimetil-silanoloximetil)-1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol (14,7 g, 45,7 mmoles) en 200 ml de THF. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (91 ml, 1M en THF, 91 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en 200 ml de agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo (200 ml cada vez). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se suspendió en 150 ml de acetato de etilo, se filtró y se secó. Se obtuvo el compuesto deseado en forma de un sólido de color

142  
184

blanco (7,16 g, 76%), EM: m/e = 207,1 (M+H<sup>+</sup>).

Paso 7:

1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-carbaldehido

Se disolvió el [1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-  
5 il]-metanol (7,16 g, 34,7 mmoles) en 2,3 litros de cloruro de  
metileno. Se añadió óxido de manganeso (IV) (26,8 g, 278  
mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura  
ambiente durante 3 días. La suspensión se filtró a través de  
un taco de dicálice "speed plus" y se lavó con 1 litro de  
10 cloruro de metileno. Los disolventes se evaporaron y el  
compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color  
blanco (5,87 g, 83%), EM: m/c = 205,1 (M+H<sup>+</sup>).

Paso 8:

4-etinil-1-(4-fluoro-fenil)-2-metil-1H-imidazol

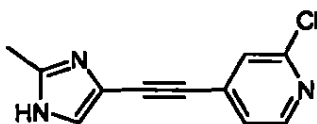
15 Se disolvió el éster dimetílico del ácido (1-diazo-2-  
oxo-propil)-rostónico (6,51 g, 33,9 mmoles) en 100 ml de  
metanol. Se añadió carbonato de potasio (7,81 g, 56,5  
mmoles). Se añadió una solución de 1-(4-fluor-fenil)-2-metil-  
1H-imidazol-4-carbaldehido (5,77 g, 45 mmoles) en 100 mmoles  
20 de metanol gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de  
reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El  
disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en 150 ml de  
agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo (150 ml  
cada vez). Los extractos orgánicos combinados se secaron con  
25 sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto  
crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílica  
gel (gradiente heptano/acetato de etilo 100:0 -> 0:100) y el  
compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color

788  
185

blanco (3,81 g, 67%), EM: m/e = 200,1 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo B**

**2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina**



Paso 1:

2-cloro-4-trimetilsilaniletinil-piridina

Se disolvió 2-cloro-4-yodo-piridina (10,0 g, 41,8 mmol) en 200 ml de THF anhidro y 17,5 ml trietilamina. Esta mezcla se desgasificó y se rellenó con argón varias veces para eliminar el oxígeno de la solución. Se añadió trifenilfosfina (329 mg, 1,25 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,47 g, 2,09 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió yoduro de cobre (I) (239 mg, 1,25 mmoles) y trimetilsililacetileno (6,28 g, 6,39 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en 500 ml de agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo (500 ml cada vez). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre silica gel (ciclohexano/acetato de etilo 80:20). El producto deseado se obtuvo en forma de un semisólido de color pardo claro (10 g > 100%). Este material se empleó sin más purificación para el próximo paso.

189  
186Paso 2:2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina

Solución 1: Se disolvieron la 2-cloro-4-trimetilsilanil-  
etinil-piridina (8,9 g, pureza < 100% como se ha indicado en  
5 el paso 1) y el 5-yodo-2-metil-1H-imidazol (13,24 g, 64 mmo-  
les, síntesis: M.D. Cliff, S.G. Pyne, *Synthesis* 1994, 681-  
682) en 75 ml de THF anhidro y 20 ml de DMF anhidro. Esta  
mezcla se desgasificó y se rellenó con argón varias veces  
para eliminar el oxígeno de la solución.

10 Solución 2: Se disolvieron la trifenilfosfina (223 mg,  
0,85 mmoles), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)  
(1,79 g, 2,55 mmoles), yoduro de cobre (I) (81 mg, 0,43  
mmoles) y trietilamina (8,87 ml, 64 mmoles) en 75 ml de THF  
anhidro. Esta mezcla se desgasificó también y rellenó con  
15 argón varias veces para eliminar el oxígeno de la solución.

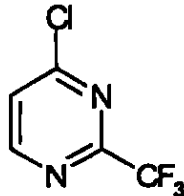
La solución 2 se calentó a 40°C y se añadió la solución  
1 gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 60°C y se  
añadió solución de fluoruro de tetrabutilamonio gota a gota  
(1M en THF, 55 ml, 55 mmoles), durante 45 minutos. A  
20 continuación, se agitó la reacción a temperatura ambiente  
durante la noche. Se evaporó el disolvente. El residuo se  
disolvió en 200 ml de agua y se extrajo tres veces con  
acetato de etilo (200 ml cada vez). Los extractos orgánicos  
combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y  
25 evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromato-  
grafía en silica gel (cloruro de metileno/metanol 95:5) y se  
recristalizó con una mezcla de cloruro de metileno y acetato  
de etilo. El producto deseado se obtuvo en forma de un sólido

140  
187

de color pardo claro (2,89 g, 31%).

**Ejemplo C**

**4-cloro-2-trifluormetil-pirimidina**



5

Este compuesto se preparó de acuerdo con S. Inoue, A.J. Saggiomo, E.A. Noditt, *J. Org. Chem.* 1961, 26, 4504.

Preparación de las composiciones farmacéuticas:

**Ejemplo I**

10 Se elaboraron de la manera convencional, comprimidos de la siguiente composición:

|                            | <u>mg/comprimido</u> |
|----------------------------|----------------------|
| Ingrediente activo         | 100                  |
| Lactosa en polvo           | 95                   |
| 15 Almidón de maíz, blanco | 35                   |
| Polivinilpirrolidona       | 8                    |
| Carboximetilalmidón de Na  | 10                   |
| Estearato de magnesio      | 2                    |
| Peso del comprimido        | <u>250</u>           |

20

**Ejemplo II**

Se elaboraron de la manera convencional, comprimidos de la siguiente composición:

|                         | <u>mg/comprimido</u> |
|-------------------------|----------------------|
| Ingrediente activo      | 200                  |
| 25 Lactosa en polvo     | 100                  |
| Almidón de maíz, blanco | 64                   |

197  
188

|                           |            |
|---------------------------|------------|
| Polivinilpirrolidona      | 12         |
| Carboximetilalmidón de Na | 20         |
| Estearato de magnesio     | 4          |
| Peso del comprimido       | <u>400</u> |

5

Ejemplo III

Se elaboraron cápsulas de la siguiente composición:

|                                | <u>mg/cápsula</u> |
|--------------------------------|-------------------|
| Ingrediente activo             | 50                |
| Lactosa cristalina             | 60                |
| 10 Celulosa microcristalina    | 34                |
| Talco                          | 5                 |
| Estearato de magnesio          | 1                 |
| Peso del relleno de la cápsula | <u>150</u>        |

15

El ingrediente activo, con un tamaño de partícula adecuado, la lactosa cristalina y la celulosa microcristalina se mezclan homogéneamente entre sí, se tamizan y a continuación se añaden mezclando, el talco y el estearato de magnesio. La mezcla final se introduce en las cápsulas de

20 gelatina duras del tamaño adecuado.

\*\*\*\*\*

189

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Folio 192

2020  
Bogotá D.C.,

Doctor(a)  
LLOREDA RICAURTE ALICIA  
Apoderado(a) y/o Representante de  
F HOFFMANN - LA ROCHE AG

|            |                            |               |
|------------|----------------------------|---------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 05 121659     |
|            | Solicitud internacional    | EP2004/005881 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 05/01/2006    |
|            | Trámite                    | 11            |
|            | Evento                     | 379           |
|            | Actuación                  | 416           |
|            | Oficio No.                 | 1450          |
|            | Folios                     | 1             |

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase  
Dado en Bogotá DC,

09 OCT. 2006

ALIX CARMENIA CESPEDES DE VERGEL  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa10

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_

BOGOTA - COLOMBIA  
OFICINA FUNDADA EN 1941  
APARTADO AEREO 12304  
TEL: 57-1-3284270 57-1-8089700  
FAX: 57-1-3284271 57-1-8089701  
CABLES: LLOREDA  
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO  
www.lloredacamacho.com  
llicco@lloredacamacho.com

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 05-121859-00004-0000

Rec: 2007-03-07 10:43:13 Dep. 2007-03-07-000000000000

RE. 11 PATENTE/11

Evo: 310 FASE NACIONAL II

Act 038 PETICION

FOLIO: 2

Re: P1.-E. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de  
Invencción en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE  
IMIDAZOL COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR  
GLUTAMATO".-Clase C07D 401/06.-Expediente número 05-  
121.659.-

1. Me refiero a mi memorial de 7 de Marzo de 2006.
2. De conformidad con lo dispuesto en el Artículo 5.2.12 de la Circular Externa No. 03 de 28 de Abril de 2003, y estando dentro del plazo de seis meses contados desde la fecha de la publicación de la solicitud en la Gaceta de la Propiedad Industrial número 571 de 29 de Diciembre de 2006, solicito a ese Despacho proceder a realizar el examen de patentabilidad de la presente Invencción.
3. Me permito recordar a usted, que tal como se Informó en el Petitorio de la Invencción, la presente solicitud corresponde a Capítulo II.
4. Anexo me permito acompañar recibo número 07 - 18.456, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa que dicho examen causa.

Señor Superintendente,

  
ALICIA LLOREDA RICAURTE  
T.P. 53.215

1a1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
RAD: 05-121658-00004-0000  
REC: 2007-03-01/ 184373 Dep. 2007 NUEVOS ALIQUINES  
LIB. 11 PATENTE  
EVS: 319 FASE NACIONAL II  
ACT 588 PETROUN Formas: 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 18,456  
FECHA : MARZO 5 DE 2007

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE        | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | Nº. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|--------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| LLOREDA Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 57478876 | 05/03/2007 | 11,648,000.00 |

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

| CANT. RENTISTICO          | CONCEPTO                                | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|-----------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD | 202,000.00     |
|                           | TOTAL :                                 | \$ 202,000.00  |

SON: DOSCIENTOS DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

PM.



**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial  
División de Nuevas Creaciones

*[Handwritten signature]*

SOLICITUD  
**PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No. 05-90935

54. TITULO TRANSDUCTOR DE PRESION DIFERENCIAL A FIBRA OPTICA  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL H04R 1/00

71. SOLICITANTE PETROLEO BRASILEIRO S.A.-PETROBRAS

DOMICILIO Rio de Janeiro RJ, Brasil.

74. APODERADO EMILIO FERRERO  
C.C. 438.019 de Usaquén.

22. BOGOTA, D.C., \_\_\_\_\_



PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicación : 2005-02-08 17:31:18  
Fecha (H/M): 2005-02-08 17:31:18  
Trámite : 002 PATENTES D 1 RESOLUCION/ 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2005 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

|                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div>1</div> <div>SOLICITUD DE:</div> <div><input checked="" type="checkbox"/> Patente de Invención. <input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad.</div> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <div>2</div> <div>SOLICITANTE</div> <div>(71)</div>                                                                                                                | <div>Nombre: PÉTROLEO BRASILEIRO S.A. - PETROBRAS</div> <div>Dirección: Av.República do Chile n°65, Rio de Janeiro, RJ Brasil</div> <div>Nacionalidad o Domicilio: Rio de Janeiro, RJ, Brasil</div> <div>Lugar de Constitución: Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Brasil</div> <div>Teléfono:</div> <div>Fax:</div> <div>E-mail:</div>                                                                   | <div>IDENTIFICACIÓN</div> <div>C.C. <input type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/></div> <div>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/></div> <div>Cual</div> <div>Número</div>                                                                                                                                                                                                                                              |
| <div>3</div> <div>REPRESENTANTE APODERADO</div>                                                                                                                    | <div>Nombre: EMILIO FERRERO</div> <div>Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35</div> <div>Teléfono: 347 38 11 Fax: 217 92 11</div> <div>E-mail: clientes@camvp.com.</div>                                                                                                                                                                                                                                                        | <div>IDENTIFICACIÓN</div> <div>C.C. <input checked="" type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/></div> <div>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/></div> <div>Cual</div> <div>Número 438.019 T.P 31.929</div>                                                                                                                                                                                                                |
| <div>4</div> <div>INVENTOR (ES)</div> <div>(72)</div>                                                                                                              | <div>1. José Luiz ARIAS VIDAL</div> <div>Rua Conde de Bonfim, n° 101 ap. 1001</div> <div>Tijuca, Rio de Janeiro RJ</div> <div>Brasil</div> <div>2. Manoel Feliciano DA SILVA JUNIOR</div> <div>Rua Maxwell, n° 113 ap. 102</div> <div>Tijuca, Rio de Janeiro RJ</div> <div>Brasil</div> <div>3. Ricardo MUNOZ FREITAS</div> <div>Rua Uruguai, n° 246 ap. 801</div> <div>Tijuca, Rio de Janeiro RJ</div> <div>Brasil</div> | <div>4. Arthur Martins BARBOSA BRAGA</div> <div>Rua Cupertino Durao, n° 104 ap. 501</div> <div>Lebon, Rio de Janeiro RJ</div> <div>Brasil</div> <div>5. Luiz Carlos GUEDES VALENTE</div> <div>Rua Pompeu Loureiro, n° 98/Cob. 01</div> <div>Copacabana, Rio de Janeiro RJ</div> <div>Brasil</div> <div>6. Roberth Waldo ANGULO LLERENA</div> <div>Rua Barata Ribeiro, n° 60 apt. 703</div> <div>Copacabana, Rio de Janeiro RJ</div> <div>Brasil</div> |
| <div>5</div> <div>Título (54)</div> <div>TRANSDUCTOR DE PRESI N DIFERENCIAL A FIBRA OPTICA</div>                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

6

Clasificación Internacional (51) F15B 5/00

7

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

BR

Septiembre 9 de 2004

PI 0403786-3

8

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses ☐12 meses ☐18 meses ☒Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

9

Comprobante de pago No.: 05-67.460

Fecha: 5 de Sepbre.05

"

"

05-53.240

"

18 de julio 05

10

## Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Certificado de la fecha de presentación de la solicitud prioridad expedida por la autoridad correspondiente y una copia certificada de la primera solicitud si se reivindica prioridad.
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Resumen
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ 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.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ 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, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

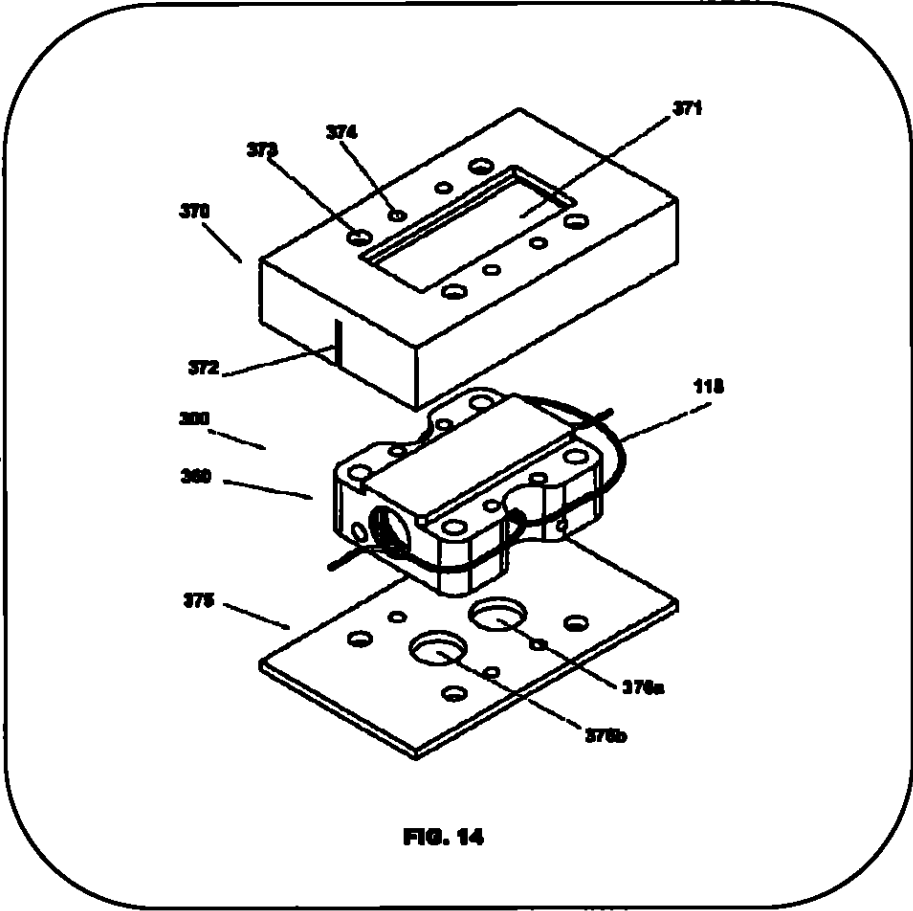


FIG. 14

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

PRP

**PODER**

**POWER-OF-ATTORNEY**

Yo (nosotros), abajo firmado (a) (we), the undersigned

**PETRÓLEO BRASILEIRO S/A - PETROBRAS**

domiciliado (a) en/of **Av. República do Chile, nº 65**

**RIO DE JANEIRO, BRASIL**

por el presente nominamos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, y confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos:

a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y promesas que promuevan o se nos promuevan; c) registros de nombre de dominio de Internet, su renovación, traspaso, cambio de nombre, cambio de domicilio y demás actos relacionados con su administración. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, ser contactos administrativos y de pago y ratificar los actos de agentes oficiales.

do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as my (our) attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative Court cancellation, nullity, infringement, granting of Licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us); c) registration of Internet domain names, renewal, assignment change of name or domicile and any other activity related their management.

And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, act as administrative and/or legal representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this

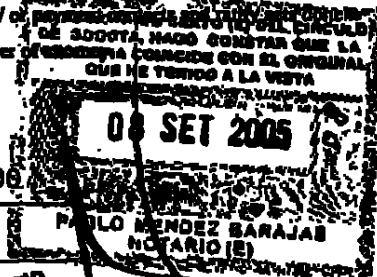
September 06, 2006

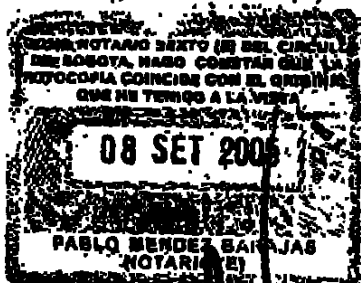
en/in **Rio de Janeiro**

por/by **CARLOS SOLIGO CAMERINI**

Firma

Signature





**22º OFÍCIO DE NOTAS - NOTÁRIO WILHAMI DE OLIVEIRA**

22º Ofício de Notas - Matriz - Notário: WILHAMI DE OLIVEIRA  
Rua Senador Dutra, 87 - RJ - Tel. 344-0277 - Nº 190259

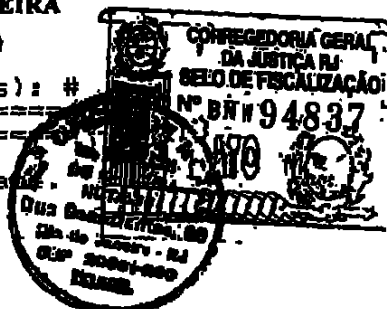
Reconheço por semelhança a(s) firma(s): #  
CARLOS SOLIGO CAMERINI-785/28, #=====

#===== Ric de Janeiro, 12 de Setembro de 2006 as 11:30:26

i- Em Testemunha da Verdade.

MARIA ANTONIA DE JESUS CORREIA - Substituto - NOME -

Válido somente com selo de fiscalização. Total 2,47



5



# CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA



CONSULADO DE COLOMBIA  
No. 70/00.

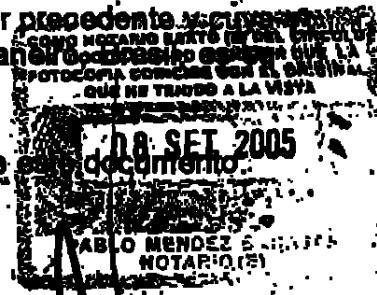
El Suscrito Cónsul General de Colombia en Rio de Janeiro, visto los documentos presentados por los interesados, CERTIFICA: Que la Señora MARIA ANTONIA DE JESUS CORREIA, quien como Escribiente Sustituta de la Notaría 22°. de Rio de Janeiro, Brasil, autenticó la firma del signatario del poder precedente, ejercía en la fecha las funciones indicadas y su firma corresponde a la registrada en este Consulado.

Que la Compañía PETROLEO BRASILEIRO S.A. - PETROBRAS, es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes del Brasil y cumple su objetivo conforme a las mismas.

Que el Señor CARLOS SOLIGO CAMERINI, quien en su caracter de SUPERINTENDENTE GENERAL DEL CENTRO DE PESQUISAS Y DESARROLLO de la citada Compañía, confiere el poder precedente, cuya firma fué autenticada ante la Notaría 22°. de Rio de Janeiro, Brasil, representante legal en este país.

El Cónsul no asume responsabilidad por el contenido de este documento.

Rio de Janeiro, 14 de septiembre de 2000.



JUAN LOZANO P.  
Cónsul General de Colombia.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE  
US\$ 7,00 (SIETE DÓLARES)  
PAGADO DERECHOS CONSULARES  
US\$ 100,00 (CIEN DÓLARES)



MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

438547

08 SET 20 12 10:04

*Mano*

CUYA FIRMA APARECE EN ESTE  
DOCUMENTO DESEMPEÑA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

PARLO MENDEZ BARRAJAS

08 SET 2005

DE LAS LEGALIZACIONES  
SANTO DOMINGO D.R.

CONSTAR QUE LA  
FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL  
QUE HA TENIDO A LA VISTA

6

TRADUCCION OFICIAL NO. 200928 de un documento escrito en Portugués, el cual, para su identificación se sella con el sello de María Eugenia Sanint, Traductora Oficial según Resolución No. 851 del Ministerio de Justicia.

#### LEGALIZACIONES

Escritas en PORTUGUES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por PETRÓLEO BRASILEIRO S/A-PETROBRAS, a EMILIO FERRERO y otros.

NOTARIA 22 - NOTARIO WILHAMI DE OLIVEIRA

Notaría 22 - Matriz - Notario: Wilhami de Oliveira

Rua Senador Dantas, 39 - Rio de Janeiro- No. 190259

Reconozco por semejanza la firma de : CARLOS SOLIGO CAMERINI -785/28

Rio de Janeiro, 12 de septiembre de 2000 -11:30:26

En fe de lo cual firmo el presente

(Firma Ilegible)

MARIA ANTONIA DE JESUS CORREIA -Suplente - MAJC -1

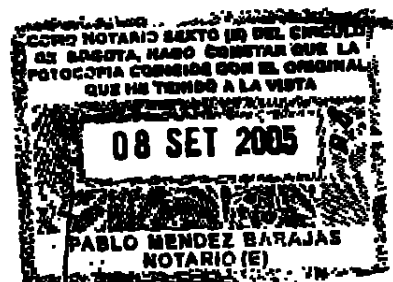
Válido únicamente con el sello de Control - Total derechos: 2,47

Sello de la Corregiduría General de Justicia

SELLO DE CONTROL

No. BN w 94837

Sello del Notario



EN ESPAÑOL, la legalización de la firma anterior por el Consulado General de Colombia en Río de Janeiro, bajo el No. 70/00 de fecha del 14 de septiembre de 2000.

EN ESPAÑOL, la legalización de la firma anterior por el Ministerio de Relaciones

Exteriores de Colombia, bajo el No. 438547 de fecha del 20 de septiembre de 2000.

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA.

Traductora: María Eugenia Sanint

Bogotá, 25 de septiembre de 2000

MARIA EUGENIA SANINT  
TRADUCTORA OFICIAL  
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA  
BOGOTÁ, 25 DE SEPTIEMBRE DE 2000

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

442191

*Pablo Mendez Barajas*  
CUIR FICHA APARECE EN  
FOLIO 271 DE LA PAGINA  
442191

NO SE ASU  
RESPONSABILIDAD

7000 SET 27 A 10-46

JEFE DE RELACIONES  
SANTAFE DE BOGOTA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCUITO  
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S)  
*Pablo Mendez Barajas*  
*[Firma]*  
COINCIDE(M) CON LA FIRMA REGISTRADA POR  
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA  
SANTAFE DE BOGOTA. 26 SET. 2000

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCUITO  
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA  
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL  
QUE HE TENIDO A LA VISTA  
08 SET 2005  
PABLO MENDEZ BARAJAS  
NOTARIO (E)

## **TRANSDUCTOR DE PRESIÓN DIFERENCIAL A FIBRA ÓPTICA**

### **CAMPO DE LA INVENCION**

5           A presente invención se refiere a un transductor de presión diferencial la fibra óptica para utilización en un medidor de caudal (tipo Venturi) de producción o inyección de fluidos en el interior de los pozos de petróleo. El transductor de presión diferencial es a base de fibra óptica conteniendo por lo menos una red de Bragg.

10

### **FUNDAMENTOS DE LA INVENCION**

Entre los numerosos tipos de medidores de caudal, el medidor de caudal a presión diferencial es uno de los más conocidos. Uno de los elementos que forman parte de este tipo de medidor es un dispositivo mediante el cual se produce un diferencial de presión (Venturi, placa de orificios, bocal); el otro elemento importante es el transductor de presión, encargado de registrar la variación de presión (pérdida de carga) producida cuando el fluido corre a través de un venturi.

20           La literatura de patentes presenta varios documentos sobre el asunto.

La patente US 4.899.046 muestra un sensor en el cual una cavidad sellada está formada de dos medias cavidades (20,22) con flanges que permiten que estén unidas. Las dos medias cavidades dan forma a las cámaras (26,28) que están separadas por un diafragma (24). La periferia del diafragma está vedada por la unión entre sus dos medias cavidades. Las tomas de presión (30, 32) para cada cámara permiten la comunicación del líquido con las cámaras, debiendo medirse su diferencia de presión. Un guía óptico (34) está adherido al diafragma de modo que las diferencias de presión se transmitan al mismo. La luz se envía por medio de una fuente (40) a un conversor optoelectrónico (42) acoplado a un

25           circuitos procesador de señales (44) y a un indicador (45). A medida que el diafragma se deforma bajo presión, la luz a través del guía se irá atenuando.

La publicación internacional WO9944026 (US 6.563.970) muestra redes de Bragg para el sensoramiento de temperatura y presión en pozos de petróleo. La novedad en esta invención es que los apoyos (5a, 5b) forman un cuerpo presurizado (7a, 7b) que convierte la presión circundante de un medio (11) en expansión o compresión longitudinal de la fibra del sensor de presión (3). El sensor (1) comprende una cámara aislada de presión, con la entrada de la fibra (16) lacrada por la fuerza de la propia presión. Una fibra detecta la presión y la

35

temperatura. La fibra del sensor de temperatura (19) incluye una FBG (20). El cuerpo presurizado comprende un cilindro de presión (7a, 7b), cuya cavidad (9) cuenta con una abertura (118), y las superficies de la extremidad (8a, 8b) se conectan a los portadores de la fibra (6a, 6b). El primer apoyo (5a) es un cilindro (7a) que se expande por la presión interna; el segundo es un cilindro exterior (7b) aislado del medio circundante (11); ambos están presos a la pared del transductor (14) y encapsulados por el embalaje del mismo. Alternativamente, en una disposición similar, el cilindro exterior está comprimido por la presión externa. Se describen variaciones adicionales basadas en principios similares. Diversos transductores de diferentes longitudes de onda de Bragg se acoplan por fibras ópticas para una extensa franja de fuente de luz (40) a una unidad de detección. Esta incluye un multiplexador y un detector de longitud de onda conectado a la instrumentación electrónica. El cuerpo presurizado está lleno de aceite de silicona, y la cámara aislada de presión contiene gas a baja presión o al vacío. Según sus inventores, este sensor podría ser usado para medir presiones y temperaturas en pozos de petróleo arriba de 100 MPa (14500 psi) y hasta 170°C.

En el sensor descrito en la publicación internacional WO 0114843-A1, se emplean por lo menos dos redes de Bragg. En este sensor de presión, el uso de dos redes permite la compensación para variaciones de temperatura y posibles efectos sobre la longitud de onda de las FBG debido al contacto con gases, posiblemente H<sub>2</sub>. El elemento de transferencia de la presión convierte a la presión de un medio en una expansión o compresión longitudinal de por lo menos una sección de la fibra óptica conteniendo una red de Bragg. El sensor objeto de la invención se usa para medir altas presiones, es decir, en la región de 100 MPa (14500 psi), especialmente en pozos de petróleo o gas natural.

En la publicación internacional WO 0033048-A2 se propone un sensor de presión la fibra óptica utilizando redes de Bragg, también teniendo en mira aplicaciones en pozos. Se utiliza una fibra óptica con dos FBG. La sección de la fibra conteniendo una de las redes de Bragg se fija, a través de una cola a base de epoxi, a un detector de presión. La deformación elástica del detector se transmite para la FBG a lo largo de su línea central longitudinal, de modo que en la FBG se desarrollan restricciones mecánicas correspondientes a la deformación. La longitud de onda característica de la capacidad reflectora de la FBG se modifica de acuerdo con las restricciones mecánicas. Otra FBG se coloca en el detector de presión para registrar la temperatura ambiental. Según los autores, este sensor es

adecuado para altas presiones, y puede ser utilizado para medir la presión en pozos, motores, cámaras de combustión y otros ambientes.

En la patente US 6.597.821 se muestra un sensor de presión diferencial que emplea un láser la fibra, e incluye una fuente de luz, fibras de alimentación, un láser a fibra formado de por lo menos dos reflectores en las extremidades, un detector y un analizador. El principio de medición se basa en la batimiento inducido por birrefringencia. La invención tiene como aplicación indicada por sus inventores la medición de presión en pozos de petróleo.

10

La literatura científica reporta un artículo de Lim, J., Yang, Q. P., Jones, B.E., y Jackson, P.R, "DP Flow using Optical Fiber Bragg Grating," *Sensors and Actuators A*, vol. 92, pp 102 - 108, 2001, donde se relata el desarrollo de un sensor óptico de caudal a presión diferencial. El sensor de presión diferencial emplea dos redes de Bragg en fibra óptica simple, que se montan en los dos lados del diafragma del sensor diferencial. La señal del caudal se obtiene por el cambio de las longitudes de onda de las dos FBG. El sensor fue probado con velocidades de flujo de 800 cm<sup>3</sup>/s con la temperatura variando entre 25°C y 75°C, con diferencial de presión máximo de 0,08 Mpa (12 psi), producidos por una placa de orificio. También fue probado como un sistema de monitoreo para una válvula hidráulica, con velocidad del fluido superior a 6 cm<sup>3</sup>/s y a la presión de 0,7 MPa (100 psi). La diferencia principal entre el transductor diferencial propuesto por los autores del artículo citado y el sensor propuesto en la presente invención es que, contrariamente al sensor relatado por Lim et al, que empleó FBG en serie con auxilio de un acoplador óptico, en el sensor de la Preticionante las redes de Bragg fijadas en lados opuestos del diafragma se posicionan en serie en una misma fibra óptica. Esta distribución en serie facilita la integración (y reduce pérdidas por inserción) con los demás sensores a red de Bragg del sistema de completación óptica inteligente desarrollado por la Peticionante.

30

Así, a pesar de los avances de la técnica, existe todavía necesidad de un transductor de presión diferencial la fibra óptica en el cual una presión diferencial generada por un dispositivo tipo Venturi actúa directamente sobre la superficie de un diafragma, que es flexionado, siendo que la deformación producida por la acción de la presión en la superficie del diafragma se relaciona linealmente con la presión aplicada y transformada en deformación óptica usando una FBG montada en el centro del diafragma en el lado que está en tensión, mientras una segunda

35

FBG montada en la superficie del diafragma que se encuentra en compresión se usa para medir la temperatura, efectuando una compensación para la temperatura, estando tal transductor de presión diferencial descrito y reivindicado en el presente pedido.

5

## **SUMARIO DE LA INVENCION**

De un modo amplio, en una modalidad, la invención trata de un transductor de presión diferencial la fibra óptica conteniendo por lo menos una red de Bragg (FBG), destinado a medir un diferencial de presión en un ducto recorrido por un fluido, comprendiendo el referido transductor:

a) Un cuerpo principal, dotado de:

i) un orificio abierto;

ii) de modo simétrico al referido orificio, un rebaje o bisel, conteniendo en el medio un diafragma para fijar por lo menos una FBG, estando dicho cuerpo conectado a

15

b) una tapa, dotada de rebaje con extremos coincidentes y de la misma dimensión que el orificio abierto y el rebaje del cuerpo, y de surco para alojar sello mecánico para vedación de la parte superior del transductor y también para comunicar el referido orificio abierto a una de las superficies del diafragma sometidas a la acción de la presión, estando la otra superficie del diafragma en contacto con otra toma de presión, estando el cuerpo y la tapa montados y fijados a un mandril con auxilio de dispositivos de fijación a través de orificios, y donde

20

la fibra óptica conteniendo por lo menos una FBG recorre orificios en el cuerpo del transductor de tal forma que la referida FBG se encuentre exactamente sobre las superficies del diafragma, siendo que el trayecto de la fibra comprende el ingreso por un orificio en una de las laterales del cuerpo del transductor, el pasaje a través del diafragma, seguir hasta el orificio abierto, circundar el referido orificio en una espiral hecha en las paredes del cuerpo; y volver a entrar en dirección a la otra superficie del diafragma y finalmente salir, para ser conectada a otro transductor o al sistema de medición.

30

Así, la invención prevé un transductor de presión diferencial para medir una calda de presión en un ducto, conteniendo el transductor redes de Bragg



adheridas en lados opuestos de un diafragma, que constituyen parte integrante del cuerpo del transductor, posicionadas en serie en una misma fibra óptica.

La invención brinda también un transductor de presión diferencial para medir una caída de presión en un ducto, donde la diferencia de presión actúa directamente sobre la superficie de un diafragma, que se flexiona entonces, relacionándose linealmente la deformación producida con la presión aplicada y transformada en deformación óptica usando la FBG montada en el centro del diafragma en una de sus superficies, en el lado que está en tensión.

La invención suministra incluso un transductor de presión diferencial para medir una caída de presión en un ducto con posibilidad de ser usado como transductor de temperatura usando una segunda FBG, con longitud de onda diferente de la primera, colocada en la otra superficie del diafragma, que se encuentra en compresión, de modo de establecer una compensación para la temperatura.

15

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DISEÑOS

La FIGURA 1 adjunta ilustra el transductor de presión diferencial de la invención y la disposición del mismo junto a un ducto donde se efectúa un diferencial de presión  $\Delta P$ . Las FIGURAS 1 A hasta 1C ilustran valores decrecientes del valor de  $\Delta P$ .

La FIGURA 2 adjunta ilustra el diafragma del transductor de presión diferencial que será deformado por acción del  $\Delta P$  en el flujo de un fluido que circula por un ducto.

La FIGURA 3A adjunta ilustra un panorama en perspectiva del cuerpo del transductor con un rebaje conteniendo el diafragma y un orificio abierto. La FIGURA 3B es un corte A-A del cuerpo del transductor mostrando el trayecto de la fibra óptica en el interior de dicho cuerpo. La FIGURA 3C es un corte B-B del mismo cuerpo, mostrando el pasaje de la fibra óptica en el cuerpo del transductor.

La FIGURA 3D es un corte C-C mostrando otra parte del pasaje de la fibra óptica en el cuerpo del transductor.

35

La FIGURA 4A adjunta ilustra una vista en perspectiva de la tapa del transductor óptico (100) de la invención, con canal para sello mecánico y encajes para dispositivos de fijación al cuerpo del transductor. La FIGURA 4B es un corte B-B de la misma tapa.

5

LA FIGURA 5 ilustra el esquema de montaje de la fibra óptica en el transductor (100).

La FIGURA 6A adjunta ilustra un corte del sello mecánico flexible y la FIGURA 6B adjunta ilustra un esquema del transductor de presión diferencial (200).

La FIGURA 7 adjunta ilustra un modelo mecánico del sello mecánico, y la rigidez dos elementos elásticos están representados por resortes.

La FIGURA 8A adjunta ilustra una vista inferior del cuerpo del transductor (200). La FIGURA 8B ilustra un corte B-B a través de la cámara C2 del cuerpo del transductor (200). La FIGURA 8C es un detalle de la FIGURA 8B. La FIGURA 8D ilustra un corte C-C a través de la cámara C1 del cuerpo del transductor (200). La FIGURA 8E ilustra un corte A-A longitudinal pasando por las cámaras C1 y C2.

20

La FIGURA 9A adjunta ilustra una vista inferior de la tapa del transductor (200). La FIGURA 9B adjunta ilustra un corte longitudinal A-A de la tapa superior. La FIGURA 9C adjunta ilustra una vista en perspectiva de la tapa superior del transductor (200). La FIGURA 9D adjunta ilustra una vista superior de la tapa inferior con los orificios para las tomas de presión. La FIGURA 9E ilustra una vista en perspectiva de la tapa inferior, mostrando los orificios para las tomas de presión, los orificios para instalación en un mandril y los orificios para montaje del transductor (200).

La FIGURA 10A adjunta ilustra una vista abierta o cortada de las partes del transductor (200) con la tapa superior, cuerpo, sellos mecánicos y tapa inferior. La FIGURA 10B ilustra una vista en perspectiva del transductor (200) montado. La FIGURA 10C es un corte longitudinal de la vista en perspectiva del transductor (200) montado.

35

La FIGURA 11A adjunta ilustra el cuerpo del transductor (200) mostrando el trayecto de la fibra óptica. La FIGURA 11B muestra a perspectiva inferior del

cuerpo encajado en la tapa superior exhibiendo la salida de las redes por la tapa superior.

5 La FIGURA 12 adjunta ilustra un corte de una microválvula de alivio, comercial.

10 La FIGURA 13A adjunta ilustra una vista superior del transductor (300) de la invención. LA FIGURA 13B ilustra una vista inferior, con el trayecto de la fibra óptica.

La FIGURA 14 muestra en panorama abierto el conjunto del transductor (300), con tapa superior, cuerpo y tapa inferior.

15 La FIGURA 15A adjunta ilustra el cuerpo del transductor (300) con las microválvulas.

20 La FIGURA 16A adjunta ilustra una vista superior del cuerpo del transductor (300). La FIGURA 16B es una vista frontal del mismo cuerpo. La FIGURA 16C es el corte A-A en la FIGURA 16B pasando por el alojamiento de una de las microválvulas. La FIGURA 16D es un corte C-C en la FIGURA 16B pasando por los alojamientos de las dos microválvulas. La FIGURA 16E es un corte B-B de la FIGURA 16A pasando por el centro de las cámaras C1 y C2. La FIGURA 16F es un detalle de la pared interna del canal del sello mecánico y el adosamiento en dicha pared, relativo a la Figura 16E. La FIGURA 16G es un detalle del rayo de adosamiento del diafragma en el engarce, relativo a la Figura 16E.

30 La FIGURA 17A adjunta es una vista superior del cuerpo del transductor (400) de la invención. La FIGURA 17B es un corte transversal del cuerpo, pasando por el diafragma. La FIGURA 17C es un corte del tornillo de fijación de la anilla de vedación. La FIGURA 17D es una vista de la tapa inferior del transductor (400).

## **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES PREFERIDAS**

35 De acuerdo con una modalidad, la invención comprende, pues, un transductor de presión diferencial a fibra óptica conteniendo por lo menos una red de Bragg, destinado a medir un diferencial de presión en un ducto recorrido por un fluido, comprendiendo el referido transductor:

a) un cuerpo principal, dotado de:

- un orificio abierto;
- de modo simétrico al referido orificio, un rebaje, dotado en el medio de un diafragma para fijar por lo menos una FBG, el referido cuerpo estando conectado a:

- 5            b) una tapa, dotada de rebaje con extremos coincidentes y de la misma dimensión que el orificio abierto y el rebaje del cuerpo, y de un surco para abrigar sello mecánico de vedación de la parte superior del transductor y también para comunicar el referido orificio abierto a una de las superficies del diafragma sometida a la acción de la presión, estando la otra superficie
- 10           del diafragma en contacto con otra toma de presión, montándose y fijándose el cuerpo y la tapa a un mandril con auxilio de dispositivos de fijación a través de orificios, y donde:

- la fibra óptica conteniendo por lo menos una FBG recorre orificios en el cuerpo del transductor de tal forma que la referida FBG se encuentre exactamente sobre las
- 15           superficies del diafragma, siendo que el trayecto de la fibra incluye el ingreso por un orificio en una de las laterales del cuerpo del transductor, pasando a través del diafragma, siguiendo hasta el orificio abierto, rodeando el referido orificio en una espiral hecha en las paredes del cuerpo; y volver a entrar en dirección a la otra superficie del diafragma y finalmente salir, para conectarse a otro transductor o al
- 20           sistema de medición.

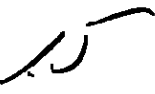
Se fija el diafragma de cualquier modo conocido, por ejemplo, por colado, a por lo menos una red de Bragg.

- De manera ventajosa, la geometría y la forma de medición de la presión en el transductor (100, 200, 300, 400) permite que sea utilizado indistintamente en
- 25           cualquier dirección del flujo.

- También en el modo usual, la fibra óptica conteniendo FBG se conecta a un conector óptico para que conduzca la luz hasta la FBG y enseguida hasta un *wavemeter* (Medidor de Espectro Óptico) o OSA (Optical Spectrum Analyser). El sistema se completa con un acoplador óptico para hacer las conexiones ópticas
- 30           entre la fuente de luz, el elemento sensor y el *wavemeter* o OSA.

El intervalo de presión de trabajo del transductor de la invención está entre 0,1 y 1 MPa.

- El transductor óptico de la invención utiliza la tecnología de fibra óptica conteniendo redes de Bragg (FBG).
- 35



Las redes de Bragg se proyectan de manera que exista una modulación periódica en el Índice de refracción del núcleo de la fibra óptica a lo largo de la longitud de esta fibra. La red refleja una faja de longitudes de donde cuyo valor en el pico del espectro,  $\lambda_B$ , corresponde a cerca de tres veces el valor del período espacial  $\Lambda$  de la modulación de Índice, de acuerdo con:  $\lambda_B = 2n \Lambda$ , siendo  $n \approx 1,5$  el Índice de refracción del núcleo de la fibra óptica.

El comportamiento de las Redes de Bragg es semejante al de un sistema de filtro resonante, o sea, las longitudes de donde que satisfacen a la condición de resonancia se ven afectadas mientras que los demás son ignorados.

10

Las redes de Bragg útiles para las finalidades de la invención comprenden las redes preparadas previamente a la instalación en el transductor de presión diferencial.

La construcción de la red de Bragg se efectúa exponiendo localmente el núcleo de la fibra óptica a un parámetro de interferencia de dos rayos de luz ultravioleta donde la orientación con relación al eje longitudinal de la fibra óptica es tal que para la red, los máximos y mínimos del parámetro de interferencia se extienden a lo largo de una pequeña parte de la fibra en direcciones normales al eje longitudinal y que la periodicidad es aquella deseada para la red.

El sensor está compuesto por una fibra óptica monomodo usualmente para la longitud de onda en la banda de 1300 nm a 1550 nm conteniendo la FBG grabada en el núcleo de la misma en cualquier posición a lo largo de la fibra. La FBG acoplada mecánicamente al transductor se interroga utilizando un sistema óptico compuesto por una fuente de luz — que puede ser un láser de banda ancha (C1+C2), o sintonizable en longitud de onda o una fuente de luz con banda ancha de emisión, como un LED o una fuente ASE — acoplada al núcleo de la fibra, y un sistema de medida de la variación de la longitud de onda de Bragg — que puede estar compuesto de un analizador de espectro o por un sistema de medida de la longitud de onda, o por variación de la intensidad (convolución de la señal proveniente de la FBG con la del filtro fijo de la misma longitud de onda en la superficie).

La medida de la señal puede realizarse en transmisión o en reflexión. Para aplicaciones en fondo de pozo o en cualesquiera equipamientos de difícil acceso, las medidas se realizan en reflexión.

35

A partir de la medición de la longitud de onda de Bragg de la red, se recupera el valor de la medida en cuestión a través de una curva de calibración que debe ser levantada previamente en laboratorio antes de la instalación del sensor en campo.

5

Una modalidad de la invención prevé el uso de dos redes de Bragg en la misma fibra óptica. Las redes son escritas con longitudes de onda diferentes. Las dos FBG se colocan en las superficies del diafragma en contrafase, dando como consecuencia que una FBG irá a trabajar a tracción y la otra, a compresión. Esto permite que el transductor sea autocompensado con relación a los efectos de la temperatura, es decir, debido a las dos FBGs colocadas prácticamente en el mismo punto, el gradiente de temperatura será nulo pues el espesor del diafragma es pequeño. El sistema de medición registra la diferencia entre las longitudes de onda de las FBGs ( $\Delta\lambda$ ). Para una variación en la temperatura, los picos sufren un desplazamiento en su longitud de onda, aumentando o disminuyendo conforme aumento o disminuya, respectivamente, la temperatura, mas como se trata del mismo material, dicho  $\Delta\lambda$  permanece constante para una determinada presión. Esta configuración se utiliza en las modalidades (100, 200 y 300) del transductor óptico de la invención.

20

Alternativamente, por lo menos dos redes, y preferentemente tres, se posicionan en la misma cara del diafragma. En este caso, las parcelas de los desplazamientos espectrales de las dos FBG,  $\Delta\lambda_B$ , producidas por variaciones de temperatura, serían también idénticas. Las parcelas de  $\Delta\lambda_B$  relacionadas con la deflexión del diafragma serían, no obstante, diferentes, permitiendo también en este caso relacionar variaciones de presión con variaciones en la diferencia espectral entre los picos de las señales reflejadas por las dos redes. Esta alternativa se utiliza en la modalidad (400) del transductor óptico de la invención.

25

Durante los procedimientos de calibrado no se observa la presencia de histéresis.

30

La invención será descrita a seguir por referencia a las Figuras adjuntas.

Las Figuras 1A, 1B y 1C ilustran la disposición del transductor (100) de presión diferencial a fibra óptica en un ducto (1) por donde se desplaza un fluido como petróleo. Es evidente que cualquiera de las modalidades (100, 200, 300, 400) del transductor de la invención puede ser utilizada para medir la presión diferencial en un Venturi instalado en el interior de un pozo de petróleo.

35

El principio de funcionamiento del transductor de la invención tiene por base producir una pérdida de carga localizada en el flujo mediante un dispositivo (Venturi), obteniéndose de esa forma un aumento de presión en la restricción del Venturi. El valor del  $\Delta P$  obtenido dependerá del tamaño de la restricción utilizada, como se puede ver en la secuencia de Figuras 1A, 1B y 1C. En la FIGURA 1A  $\Delta P$  tendrá valor mayor que en la FIGURA 1B, y a su vez éste será mayor que el valor de la FIGURA 1C. Mayor  $\Delta P$  significa mayores pérdidas de carga.

La FIGURA 2 es un esquema del diafragma (2) utilizado en las modalidades del transductor de la invención, estando el referido diafragma (2) sometido a una presión P1 en uno de los lados y a una presión P2 en el otro lado, creando un  $\Delta P$ . La deflexión provocada en el diafragma (2) por la resultante de P1 y P2 se indica como  $\delta$  Deflexión. En transductores comerciales, el valor de  $\Delta P$  está en torno de 0,001 MPa (0,15 psi). Así, se efectúan cálculos para determinar espesor y diámetro para garantizar que el diafragma (2) soporte las presiones sin sufrir deformaciones permanentes y obviamente no alcance una condición extrema tal como la ruptura.

El material de que serán contruidos el transductor (100) y el diafragma (2) es cualquier material que sea suficientemente resistente para atender a las condiciones de operación en pozos de petróleo.

La FIGURA 3 se refiere al cuerpo principal del transductor (100) de presión diferencial a fibra óptica. La FIGURA 3A es una vista en perspectiva del cuerpo principal (110) con un orificio abierto (113) y un rebaje (112) de ambos lados del referido cuerpo (110). Se proveen pasajes u orificios (111a, 111b) desde la lateral del cuerpo (110) hasta el orificio abierto (113), tangenciando las superficies del diafragma (2) para introducir la fibra óptica (no representada) y colocar en posición las redes de Bragg en las regiones centrales de dichas superficies. Se coloca en posición un canal (114) en espiral en el orificio abierto (113) para comunicar los orificios (111a, 111b) permitiendo la protección y pasaje de la fibra óptica (no representada) de una superficie para otra del diafragma (2). Se suministran orificios (120) en los cuatro bordes del cuerpo (110) para montaje del transductor (100) y fijación en un mandril de un ducto, como una columna de producción y/o inyección.

En el transductor (100) e diafragma (2) está colocado paralelo al cuerpo (110).

La FIGURA 3B es un corte A-A longitudinal del cuerpo (110) pasando por el diafragma (2) y por el orificio abierto (113) mostrando pasajes u orificios (111a, 111b) para la fibra óptica (no representada), el diafragma (2) y la mitad del canal (114) en espiral.

5

La FIGURA 3C es un corte B-B transversal del cuerpo (110) pasando por el diafragma (2) con la sección transversal de los orificios (111a, 111b) para la fibra óptica (no representada).

10

La FIGURA 3D es un corte C-C transversal del cuerpo (110) pasando por el orificio abierto (113) mostrando el canal (114) en espiral con la sección transversal de los orificios (111a, 111b).

La FIGURA 4A es una vista en perspectiva de la tapa (115) que se conecta al cuerpo (110) para formar el transductor (100). La tapa (115) está dotada de canal (116) para abrigar una vedación tipo O-Ring y un rebaje (117) mientras que los extremos del referido rebaje son coincidentes y de la misma dimensión que el orificio abierto (113) y el rebaje (112). Los orificios (120) son como en la FIGURA 3A.

20

La FIGURA 4B es un corte B-B longitudinal de la tapa (115) mostrando el canal (116) para el O-Ring y el rebaje (117).

La geometría de la tapa (115) es tal que no solamente veda la parte superior del transductor (100), sino que también comunica el orificio abierto (113) del cuerpo (110) a una das superficies del diafragma (2) donde la presión actúa, pues la otra superficie del diafragma (2) ya se encuentra en contacto con la otra toma de presión.

La conexión cuerpo (110)/tapa (115) del transductor (100) se completa por orificios (120) para inserción de dispositivos de fijación (no representados) que traspasan los cuatro bordes del cuerpo (110) y de la tapa (115).

La FIGURA 5 ilustra como se idealizó el montaje de las redes de Bragg (FBG) en el transductor (100): la fibra óptica (118) conteniendo las FBG (118a, 118b) ingresa por uno de los orificios (111a o 111b) hechos en el cuerpo (110) de tal forma que una FBG se coloca en la región central de una de las superficies del diafragma (2). La fibra óptica (118) continúa hasta llegar al orificio abierto (113) circundando este orificio a través del canal en espiral (114) hasta llegar al otro

35

orificio (111b o 111a) para después llegar hasta la otra superficie del diafragma (2) posicionando a la segunda FBG en la región central de dicha superficie. Seguidamente la fibra óptica (118) continúa en el interior del referido orificio (111a o 111b) hasta dejar el cuerpo (110) para conectarse a otro dispositivo de la misma tecnología o a un sistema de medición.

El transductor (100) se prueba con relación a vedación, medición de presión y compensación con relación a los efectos de temperatura, pasando en todas las pruebas.

En el calibrado del transductor (100) se establece una relación directamente proporcional entre  $\Delta P$  y  $\Delta \lambda$ . Para las condiciones de medición empleadas, no se constata histéresis.

El transductor (100) puede ser usado como un equipamiento único, es decir, en el modo monopunto o en el modo multipunto, siendo entonces instalado en serie, desde que esto sea compatible con las técnicas de sensoriamiento empleadas. La configuración del referido transductor, ilustrada en las Figuras 3A, 3B y 3C y 4A, 4B permite que una pluralidad de tales transductores (100) con una fibra óptica conteniendo redes de Bragg (118a, 118b) fijadas a un diafragma (2) se conecten en serie por la fibra óptica (118) en común para medir puntos múltiples de presión diferencial en el modo de sensores distribuidos. Se pueden utilizar cualesquiera técnicas de multiplexación para distinguir la señal de un sensor de la señal de otro sensor, tales como multiplexación por división de longitud de onda (WDM) o multiplexación por división de tiempo (TDM) u otras técnicas de multiplexación. En ese caso, la red (118a/118b) en cada sensor posee una longitud de onda de reflexión diferente.

Una segunda modalidad de la invención es un transductor (200) donde la fibra óptica contiene redes de Bragg para medición de presión diferencial, y donde el diafragma (2) es aislado del fluido de proceso a través de un sello mecánico (201).

En la instalación del transductor de presión diferencial en el medidor de caudal de fondo de pozo el fluido de proceso es agua o petróleo, que puede incluso contener gas, agua y partículas de arena. El diafragma (2) debe ser aislado para que su espesor, de décimos de milímetro, no sufra erosión o ataque químico, reduciendo la vida útil del transductor. Además de ello, en el caso de que las redes de Bragg estén adheridas a las caras del diafragma (2), el adhesivo no

puede ser degradado por el fluido de relleno del sello mecánico. El fluido inerte escogido para el relleno del sello mecánico es el aceite de silicona, sin limitarse a éste.

En la FIGURA 6A se presenta el diseño del sello mecánico (201) que fue  
5 proyectado. El sello consiste básicamente de un anillo de vedación (O-Ring) (202) y una membrana (203) en una pieza única.

En la FIGURA 6B se muestra de forma esquemática la sección del  
transductor de presión (200) donde se encuentran los sellos mecánicos (201)  
10 flexibles en la posición de trabajo. La FIGURA 6B ilustra el cuerpo del transductor (200) con las cámaras C1 y C2 y las presiones P1 y P2 actuando sobre dichos sellos (201). La cámara C1 está formada por el volumen del rebaje (237) realizado en la superficie inferior (231) (Figura 8A) del cuerpo (230) del transductor (200) y la superficie del diafragma (2). La cámara C2 está conformada por los volúmenes  
15 correspondientes al rebaje (238) en la superficie inferior (231) (Figura 8A) del cuerpo (230) del transductor, el orificio (233), el canal (243) en la superficie superior (241) (Figura 11) y el rebaje (239) realizado en la superficie superior (241) del cuerpo (230) del transductor y la superficie opuesta del diafragma (2). Ambos volúmenes de las cámaras C1 y C2 son iguales, y por ello la presencia del pivote  
20 (221) dentro del rebaje (239) en la superficie superior (241) del cuerpo (230) del transductor (200).

La FIGURA 7 representa el modelo mecánico simplificado del sello  
mecánico, donde la rigidez de los elementos elásticos está representada por  
25 resortes o piezas elásticas. La rigidez de la cámara conteniendo el aceite de silicona es inversamente proporcional a la compresibilidad del líquido y a su volumen. Los dos sellos mecánicos (201) flexibles son idénticos de modo que los resortes (201') que representan dichos sellos poseen la misma rigidez. Se observa, por consiguiente, que si la rigidez de los dos resortes que representan las  
30 cámaras C1 y C2 fuesen diferentes, cuando las presiones P1 y P2 sean iguales y la presión diferencial fuese nula, el esfuerzo de flexión sobre el diafragma del transductor (200) será diferente de cero. Así, La FIGURA 7 justifica el hecho de que las dos cámaras C1 y C2 deban poseer el mismo volumen.

35 Las Figuras 8A hasta 8E y Figuras 9A hasta 9E ilustran vistas y cortes de la modalidad (200) del transductor de la invención.

En el transductor (200) el diafragma (2) está colocado paralelo al cuerpo (230).

La modalidad (200) del transductor de la invención comprende:

a) tapa superior (220), dotada de pivote (221) destinado a ecualizar el volumen de las cámaras C1 y C2, y canal (222) para O-Ring de vedación;

b) cuerpo (230), que comprende:

- cara inferior (231) conteniendo una primera cámara C1 entera, y parte de una segunda cámara C2, alojamientos (232) para los sellos mecánicos (201) y orificio de comunicación (233) entre las caras superior (no representada) e inferior (231) correspondientes a la segunda cámara C2;

- cara superior (241) que comprende el orificio (233) de comunicación entre el canal (243) y la cara superior del diafragma (2) opuesto a la primera cámara C1, o el referido orificio (233), el canal (243) y cara superior formando parte de la referida segunda cámara C2;

y donde la región central del referido cuerpo (230) está dotada de dos orificios pasantes (234, 235) longitudinales, situados verticalmente uno con relación al otro, estando destinados dichos orificios (234, 235) a la inserción de la fibra óptica (118) conteniendo redes de Bragg (118a, 118b) para posicionar a las referidas redes en cada una de las superficies del diafragma (2);

- un canal (236) en la cara longitudinal del cuerpo (230) destinado a contener/proteger la fibra óptica (118) en el pasaje de la misma de una cara lateral para la otra cara lateral del referido cuerpo (230);

c) tapa inferior (250) presentando dos orificios (251a, 251b) para tomas de presión;

d) sellos mecánicos (201) flexibles para transmitir la presión hasta las superficies del diafragma (2), estando los sellos (201) colocados en los respectivos alojamientos (232) en la cara inferior (231) del cuerpo (230), siendo dichos sellos presionados por la tapa inferior (250) para hacer la vedación de las cámaras C1 y C2.

El cuerpo (230) está también dotado de orificios (271) para dispositivos de fijación en mandril y (272) para montaje del transductor (200).

El orificio pasante (234) presenta una inclinación de 7° con relación al eje longitudinal a partir de la extremidad del diafragma (2).

La FIGURA 8A es una vista de la cara inferior (231) del cuerpo (230) del transductor (200).

La FIGURA 8B es un corte B-B transversal del referido cuerpo (230) pasando por la cámara C2. En esta FIGURA se puede ver la sección transversal del orificio (234) presentando inclinación de 7°. El orificio (235) también está representado, así como el alojamiento (232) del sello (201) y el orificio de comunicación (233) entre la cara superior (241) del cuerpo (230) y la cámara C2 que se encuentra en la superficie inferior (231) (Figura 8A) del referido cuerpo. Puede apreciarse también el canal longitudinal (236) para pasaje de la fibra óptica por la lateral del cuerpo (230).

La FIGURA 8C es un detalle (D) de la FIGURA 8B mostrando el rebaje y adosamiento en la pared inferior del alojamiento (232) del sello mecánico (201) para evitar el cizallamiento del sello mecánico (201).

La FIGURA 8D es un corte transversal C-C pasando por el diafragma (2) mostrando el canal (243) que junto con el orificio (233) comunica la parte de la cámara C2 en la cara inferior (231) del cuerpo (230) con la otra parte de la cámara C2 situada en la cara superior del diafragma (2). También aparecen representados: los orificios (234, 235) paralelos, es decir, el orificio (234) no presenta desvío de 7°, la sección entera de la cámara C1 y parte de la cámara C2, el canal longitudinal (236) y el alojamiento (232) del sello mecánico (201).

La FIGURA 8E es un corte longitudinal A-A pasando por las dos cámaras C1 y C2, con el orificio (234), el orificio (235), cámara C1 y cámara C2, los alojamientos (232) de los sellos mecánicos (201), el canal (243) y el diafragma (2).

La FIGURA 9A muestra una vista inferior de la tapa superior (220) del transductor (200), con el pivote (221) y ranura (223) para facilitar el paso de la fibra (118).

La FIGURA 9B es un corte longitudinal de la tapa superior (220) del transductor (200) con pivote (221) y canal (222) para O-Ring de vedación.

La FIGURA 9C ilustra una vista en perspectiva de la tapa superior (220), mostrando la ranura (223) para entrada y/o salida de la fibra óptica (118), los

orificios (272) para dispositivos de fijación en un mandril de un pozo y los orificios (271) para dispositivos de fijación para montaje del transductor (200).

5 La FIGURA 9D es una vista superior de la tapa inferior (250) con los orificios (251a, 251b) para las tomas de presión.

La FIGURA 9E ilustra una vista en perspectiva de la tapa inferior, mostrando los orificios (251a, 251b) para las tomas de presión, los orificios (272) para instalación en un mandril y los orificios (271) para montaje del transductor (200).

10 La FIGURA 10A ilustra una vista en corte o abierta del transductor (200) con la tapa superior (220), cuerpo (230), sellos (201) y tapa inferior (250).

La FIGURA 10B ilustra una vista de conjunto del transductor (200) en el modo cerrado.

15

La FIGURA 10C ilustra un corte longitudinal mostrando las cámaras C1 y C2, orificios de paso (234, 235) para pasaje de la fibra óptica (118) y alojamientos (232) para los sellos mecánicos (201). También representados aparecen el pivote (221), y canal (222) de O-Ring de vedación.

20

La FIGURA 11A muestra la cara superior (241) del cuerpo (230) con una cámara C2, diafragma (2), canal (243) y el trayecto del pasaje de la fibra óptica (118) por los orificios (234, 235) así como el canal longitudinal (236) en la parte lateral del cuerpo (230) para protección de la fibra óptica (118).

25

La FIGURA 11B muestra el cuerpo (230) alojado en la tapa superior (220) dotada de ranura (223) para facilitar el paso de la fibra óptica (118).

30 Incluso otra modalidad de la invención es un transductor de presión diferencial (300) conteniendo redes de Bragg en la fibra óptica. El transductor (300) está dotado de dos microválvulas del tipo ilustrado en la FIGURA 12, para efectuar reducción de presión cuando ésta supera un cierto valor que pueda llegar a deformar el diafragma (2). La protección contra sobrepresión diferencial es útil cuando se taponan u obstruye una de las tomas de presión del mandril donde se  
35 encuentra colocado el Venturi o durante una intervención.

La FIGURA 12 ilustra la microválvula de alivio, comercial, modelo PRFA 1875 100L y PRRA 1875 100L, (Lee Company) que opera de modo que cuando la presión en una de las cámaras C1/C2 del transductor (300) supera un valor especificado (por arriba del cual se producirá deformación permanente o plástica del diafragma (2)), el sistema, compuesto de una esfera metálica (E) y un resorte calibrado (M) se desplaza de modo de permitir el pasaje de fluido a través de un filtro (F) para así reducir a presión.

En el transductor (300) el diafragma (2) está ubicado de modo transversal con relación al cuerpo (360).

El transductor de presión diferencial (300) comprende:

- a) tapa superior (370), en forma de caja rectangular, dotada de un espacio abierto (371) para encaje con la parte superior de un cuerpo (360) y una hendidura (372) en la parte central de las laterales destinada al pasaje de la fibra óptica (118) entrando o saliendo del cuerpo (360);
- b) cuerpo (360), donde:
  - i) la parte superior del mismo está dotada de dos rebajes longitudinales (361) para adaptación de la tapa superior (370) en el referido cuerpo (360) y de un rebaje transversal (362) en forma semicircular;
  - ii) la parte inferior del mismo está dotada de rebajes (366) para acomodación de los sellos mecánicos (201) y canales (365) de vedación para dichos sellos mecánicos;
  - iii) La parte interna del mismo está dotada de cámaras de presión C1 y C2 separadas por el diafragma (2), alojamientos (364) para microválvulas y canales de comunicación (368a,368b) entre los alojamientos (364) y las cámaras de presión C1 y C2 y donde los orificios (369a,369b) hacen la comunicación entre cada cámara de presión C1, C2 con el respectivo sello mecánico (201); y
- c) tapa inferior (375), dotada de orificios (376a, 376b) para toma de presión.

Las figuras 13A y 13B ilustran el trayecto de la fibra óptica (118) en el cuerpo (360) del transductor (300). La fibra (118) entra por uno de los orificios (363a/363b) en dirección a una de las superficies del diafragma (2), la red de Bragg está posicionada en el centro de una de las superficies del referido diafragma, y continúa el trayecto hasta salir por el lado opuesto de donde entró. La fibra (118) da la vuelta al cuerpo (360), por cualquier lado y entra nuevamente en

el cuerpo (360) por el orificio (363a/363b) libre, posicionando a la red de Bragg contenida en la fibra (118) en la otra superficie del diafragma (2). La fibra (118) sale del cuerpo (360) para conexión con un cabo óptico (no representado) u otro transductor del mismo tipo de tecnología.

5

La FIGURA 14 es una vista de conjunto del transductor (300) con la tapa superior (370), cuerpo (360) y fibra óptica (118) y tapa inferior (375). La tapa superior (370), en forma de caja rectangular, está dotada de un espacio abierto (371) para encaje con la parte superior del cuerpo (360) y una hendidura (372) en la parte central de las laterales destinada al pasaje de la fibra óptica (118) entrando o saliendo del cuerpo (360). Los orificios (373) para dispositivos de fijación (no representados) se destinan a fijar el transductor (300) al mandril. Los orificios (374) para dispositivos de fijación (no representados) se destinan a montar el cuerpo (360) y las tapas superior (370) e inferior (375) del transductor. La tapa inferior (375) está dotada de orificios (376a, 376b) para toma de presión.

10

15

20

La FIGURA 15 ilustra en vista expuesta el cuerpo (360) con microválvulas, tapón (320) de vedación de las microválvulas, tapón (310) de vedación de las cámaras de presión C1 y C2 y tapón (330) de vedación del canal de comunicación entre las microválvulas y las cámaras de presión C1 y C2.

25

La FIGURA 16A ilustra el cuerpo (360) del transductor (300) dotado de alojamiento (364) para microválvula de alivio para ecualización de presión en las cámaras de presión C1 y C2.

30

El cuerpo (360) está dotado de dos microválvulas de alivio colocadas en cada una de las cámaras (C1 y C2) y la finalidad de estas microválvulas consiste en ecualizar la presión en el transductor cuando por algún motivo la presión en una de las cámaras supere el valor que fue calculado, protegiendo de esta forma la integridad del diafragma (2) evitándose el rompimiento de la fibra óptica, garantizando la continuidad del sistema completo.

Debe notarse que el cuerpo (360) es una única pieza, sin ninguna unión o junción, donde el diafragma (2) está industrializado en el propio cuerpo.

35

La parte superior del cuerpo (360) presenta dos rebajes longitudinales (361) (Figura 13A) destinados a la adaptación de la tapa superior (370) en el cuerpo (360) de modo que el transductor (300) pueda ser montado sin problemas en el

mandril (no representado) de una columna de producción y/o inyección fabricada del menor diámetro (2"7/8) .

5 El cuerpo (360) está igualmente dotado de un rebaje transversal (362) en forma de semicírculo, lo que permite un rayo de curvatura en la fibra óptica (118) que minimiza pérdidas de inserción de la misma a la entrada y salida de la fibra óptica (118) por los orificios (363a, 363b) que conducen la fibra óptica (118) conteniendo redes de Bragg hasta las superficies del diafragma (2) donde se fijan dichas redes. Las redes de Bragg se fijan en la parte central de cada superficie del  
10 diafragma (2).

La parte inferior del cuerpo (360) está dotada de rebajes (366) para acomodación de los sellos mecánicos (201) y canales (365) de vedación para dichos sellos mecánicos (Figura 16E).

15

La FIGURA 16B ilustra una vista frontal del cuerpo (360) con el rebaje (361), el diafragma (2) y el alojamiento (364) de la microválvula (no representada).

La FIGURA 16C es un corte A-A de la FIGURA 16A. En esta FIGURA están  
20 representados el alojamiento (367b) para el tapón (320) de vedación del alojamiento (364) de las microválvulas, alojamiento (367d) del dispositivo de fijación de las microválvulas y alojamiento (364) de las microválvulas. También consta representada la sección de los orificios (363a, 363b) para pasaje de la fibra (118).

25 La FIGURA 16D es un corte C-C de la FIGURA 16B, con el alojamiento (367a) del tapón (310) de vedación de las cámaras de presión C1 e C2 y las propias cámaras de presión C1 y C2 separadas por el diafragma (2). Las cámaras C1 y C2 son simétricas con relación al diafragma (2). Aún pueden ser vistos el alojamiento (367b) para el tapón (320) de vedación del alojamiento (364) de las  
30 microválvulas (no representadas), alojamiento (367d) del dispositivo de fijación de las microválvulas y alojamiento (364) de las microválvulas. También está representado el alojamiento (367c) del tapón (330) de vedación de los canales de comunicación (368a,368b) entre los alojamientos (364) de las microválvulas y las cámaras de presión C1 e C2. Sendos orificios (369a,369b) hacen la comunicación  
35 entre cada cámara C1, C2 con el respectivo sello mecánico (201). Los dispositivos (373) sirven para fijación al mandril y (374) para fijación en el montaje.

La FIGURA 16E es un corte B-B de la FIGURA 16A. En esta FIGURA se puede observar la simetría de las cámaras de presión C1 y C2 con relación al diafragma (2), alojamiento (367a) del tapón (310) de vedación de las cámaras de presión C1 y C2, orificios (363a, 363b) para pasaje de la fibra óptica (118) llevando  
5 las redes de Bragg hasta las superficies del diafragma (2); secciones transversales de los canales de comunicación (368a, 368b) entre las microválvulas y las cámaras de presión C1 y C2; sección transversal de los rebajes (366) para acomodación de los sellos mecánicos (201) y canales (365) de vedación para dichos sellos mecánicos (201); orificios (369a, 369b) de comunicación de cada  
10 cámara C1 y C2 con el sello mecánico (201).

La FIGURA 16F es un detalle de la FIGURA 16E indicando que la pared interna del canal (365) de vedación del sello mecánico (201) fue rebajada en la medida del espesor del sello mecánico (201) y adosada, protegiendo el referido  
15 sello contra cizallamiento.

En el detalle de la FIGURA 16G está representado el detalle B de la FIGURA 16E. Está allí está indicado el adosamiento del diafragma (2) en el engarce.  
20

La fibra óptica (118) contiene dos redes de Bragg (118a, 118b) estando cada una fijada sobre la región central de cada una de las superficies del diafragma (2). Las redes (118a, 118b) son de longitudes de onda diferentes, de modo que dependiendo de si están en tracción o compresión, puede identificarse  
25 el sentido del flujo.

Las Figuras 17 A, B y C ilustran otra modalidad del transductor de la invención, generalmente señalado por el numeral (400). Esta modalidad no requiere tapa superior y la tapa inferior es exactamente del mismo tamaño que el  
30 cuerpo (410). El transductor (400) es similar al transductor (300) con las diferencias apuntadas a seguir.

La FIGURA 17A muestra el cuerpo (410) dotado de rebaje transversal (411) conteniendo un único canal (no representado) para pasaje de la fibra óptica (118)  
35 conteniendo las redes de Bragg hasta el diafragma (2). Los orificios (373) y (374) son como en la FIGURA 16A.

La FIGURA 17B es un corte D-D de la FIGURA 17A con el orificio (412) de pasaje de la fibra óptica (118), redes de Bragg (118a, 118b y 118c), alojamiento (413a, 413b) para anilla de vedación (no representada) y alojamientos (414a, 414b) para el dispositivo de fijación de anillas (no representadas) destinadas a la  
5 vedación de las cámaras de presión C1 y C2 del transductor (400). Incluso se ven los alojamientos (364) de las microválvulas.

La FIGURA 17C muestra un corte del dispositivo (415) de fijación de una anilla de vedación. El dispositivo (415) efectúa la vedación de las cámaras de  
10 presión C1, C2 para evitar el derramamiento del líquido (aceite de silicona) contenido en dichas cámaras. El alojamiento de la anilla está indicado por el numeral (416).

La FIGURA 17D es una vista desde arriba de la tapa inferior (420) del  
15 transductor (400). La geometría de la tapa (420) acompaña la silueta del cuerpo (410). Se pueden ver las tomas de presión (376a, 376b) y orificios (373) y (374) respectivamente para dispositivos de fijación en el mandril y conexión del cuerpo (410) a la tapa (420).

En el transductor (400) se prevén tres redes de Bragg (118a, 118b, 118c)  
20 todas sobre una superficie tan sólo del diafragma (2), estando determinada esta superficie por la posición del orificio (412). Esto se debe a la presencia de tres magnitudes a ser monitoreadas: presión diferencial, temperatura y presión promedio. El posicionamiento de las redes de Bragg (118a, 118b, 118c), ilustrado en la FIGURA 17B, está determinado a base de cálculo. La primera red (118a)  
25 está fijada en la denominada zona neutra, la segunda (118b) en la región central y la tercera (118c) en posición intermedia entre la región central y la próxima zona neutra, refiriéndose las zonas al diafragma (2).

Debe quedar bien claro para los especialistas que aunque la invención haya  
30 sido descrita con relación a transductores de presión diferencial, con la fibra óptica conteniendo redes de Bragg para uso en el fondo del pozo, estos transductores pueden, asimismo, ser utilizados siempre que sea necesaria la medida de presión diferencial en un Venturi para medida de caudal en el interior del pozo de petróleo.

**REIVINDICACIONES**

1. Transductor de presión diferencial a fibra óptica para medir a presión diferencial generada por un dispositivo tipo Venturi en pozos de petróleo, caracterizado porque comprende:

a) un cuerpo principal (110) dotado de:

- un agujero u orificio abierto (113);
- de modo simétrico al referido agujero (113), un rebaje o bisel, (112) de ambos lados del referido cuerpo (110), estando dotado el rebaje (112) en el medio de un diafragma (2) para fijar por lo menos a una FBG, estando dicho cuerpo (110) conectado a:

b) una tapa (115), dotada de rebaje (117) con extremos coincidentes y de la misma dimensión que el agujero abierto (113) y el rebaje (112), y un surco (116) para: i) abrigar el sello mecánico de vedación de la parte superior del referido transductor y ii) comunicar dicho agujero abierto (113) a una de las superficies del diafragma, (2) sometida a la acción de la presión, a otra superficie del diafragma (2) estando en contacto con otra toma de presión, el cuerpo (110) y la tapa (115) estando montados y fijados a un mandril de un ducto con auxilio de dispositivos de fijación a través de orificios (120), y donde:

- la fibra óptica (118) conteniendo por lo menos una FBG (118a) recorre agujeros (111a, 111b) en el cuerpo del transductor de tal forma que dicha FBG se encuentre exactamente sobre la parte central de las superficies del diafragma (2), el trayecto de la fibra comprendiendo el ingreso por un agujero (111a/111b) en una de las laterales del cuerpo (110) del transductor, paso a través del diafragma (2), siguiendo hasta el agujero abierto (113), circundar dicho agujero en un espiral hecho en las paredes del cuerpo (110); y volver a entrar en el cuerpo (110) en dirección a la otra superficie do diafragma (2) y finalmente salir del cuerpo (110), para ser conectada a otro transductor o al sistema de medición.

2. Transductor de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque, en el cuerpo (110), está posicionado un canal (114) en espiral en el agujero abierto (113) para comunicar los agujeros (111a, 111b) permitiendo la protección y pasaje de la fibra óptica de una superficie para otra del diafragma (2).

3. Transductor de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la geometría de la tapa (115) es tal que no solamente veda la parte superior del

referido transductor, sino también comunica el agujero abierto (113) del cuerpo (110) a una de las superficies del diafragma (2) donde la presión actúa, a otra superficie del diafragma (2) estando en contacto con la otra toma de presión.

- 5 4. Transductor de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el diafragma (2) está posicionado paralelamente al cuerpo (110).
5. Transductor de presión diferencial a fibra óptica para medir la presión diferencial generada por un dispositivo tipo Venturi en un pozo de petróleo, caracterizado porque comprende:
- 10 a) tapa superior (220), dotada de pivote (221) destinado a ecualizar el volumen de las cámaras C1 y C2, y canal (222) para O-Ring de vedación;
- b) cuerpo (230), que comprende:
- cara inferior (231) conteniendo una primera cámara C1 entera, y parte
  - 15 de una segunda cámara C2, alojamientos (232) para sellos mecánicos (201) y agujero de comunicación (233) entre las caras superior (no representada) e inferior (231) correspondientes a la segunda cámara C2;
  - cara superior (241) que comprende el agujero (233) de comunicación
  - 20 entre el canal (243) y la cara superior del diafragma (2) opuesto a la primera cámara C1, dicho agujero (233), el canal (243) y cara superior que forman parte de la referida segunda cámara C2; y donde la región central del referido cuerpo (230) está dotada de dos agujeros pasantes (234, 235) longitudinales, situados verticalmente uno con relación al
  - 25 otro, dichos agujeros (234, 235) estando destinados a la inserción de la fibra óptica (118) conteniendo redes de Bragg (118a, 118b) para posicionar a las referidas redes en cada una de las superficies del diafragma (2);
  - un canal (236) en la cara longitudinal del cuerpo (230) destinado a
  - 30 contener/proteger a la fibra óptica (118) en el pasaje de la misma de una cara lateral para la otra cara lateral del referido cuerpo (230);
- c) tapa inferior (250) presentando dos agujeros (251a, 251b) para tomas de presión;
- d) sellos mecánicos (201) flexibles para transmitir la presión hasta las superficies
- 35 del diafragma (2), estando los sellos (201) colocados en los respectivos alojamientos (232) en la cara inferior (231) del cuerpo (230), estando dichos

sellos presionados por la tapa inferior (250) para hacer la vedación de las cámaras C1 y C2.

- 5 6. Transductor de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque la cámara C1 está formada por el volumen del rebaje (237) realizado en la superficie inferior (231) del cuerpo (230) del transductor (200) y la superficie del diafragma (2).
- 10 7. Transductor de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque la cámara C2 está conformada por los volúmenes correspondientes al rebaje (238) en la superficie inferior (231) del cuerpo (230) del transductor, el agujero (233), el canal (243) en la superficie superior (241) y el rebaje (239) realizado en la superficie superior (241) del cuerpo (230) del transductor y la superficie opuesta del diafragma (2).
- 15 8. Transductor de acuerdo con las reivindicaciones 5, 6 y 7, caracterizado porque ambos los volúmenes de las cámaras C1 y C2 son iguales.
- 20 9. Transductor de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque el pivote (221) dentro del rebaje (239) en la superficie superior (241) del cuerpo (230) del transductor está destinado a ecualizar los volúmenes de las Cámaras C1 y C2.
10. Transductor de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque el diafragma (2) está colocado paralelo al cuerpo (230).
- 25 11. Transductor de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque el cuerpo (230) está incluso dotado de agujeros (271) para dispositivos de fijación en mandril de un ducto y (272) para dispositivos de fijación para montaje del referido transductor.
- 30 12. Transductor de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque el agujero pasante (234) presenta una inclinación de 7° con relación al eje longitudinal a partir de la extremidad del diafragma (2).
13. Transductor de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque el sello (201) se encaja en un alojamiento (232).
- 35 14. Transductor de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque adicionalmente incluye un agujero de comunicación (233) entre la cara superior

(241) del cuerpo (230) y la cámara C2 que se encuentra en la superficie inferior (231) del referido cuerpo.

5 15. Transductor de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque la parte lateral del cuerpo (230) está dotada de canal longitudinal (236) para protección de la fibra óptica (118).

10 16. Transductor de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque adicionalmente incluye un canal longitudinal (236) para pasaje de la fibra óptica (118) por la lateral del cuerpo (230).

15 17. Transductor de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque el canal (243) junto con el agujero (233) comunica la parte de la cámara C2 en la cara inferior (231) del cuerpo (230) con la otra parte de la cámara C2 situada en la cara superior del diafragma (2).

20 18. Transductor de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque la tapa superior (220) está dotada de ranura (223) para la entrada y/o salida de la fibra óptica (118).

19. Transductor de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque la tapa inferior (250) está dotada de agujeros (251a, 251b) para las tomas de presión.

25 20. Transductor de presión diferencial a fibra óptica para medir la presión diferencial generada por un dispositivo tipo Venturi en un pozo de petróleo, caracterizado porque comprende:

30 a) tapa superior (370), en forma de caja rectangular, dotada de un espacio abierto (371) para encaje con la parte superior de un cuerpo (360) y una fenda (372) en la parte central de las laterales destinado al pasaje de la fibra óptica (118) entrando o saliendo cuerpo (360);

35 b) cuerpo (360), donde:

- la parte superior del mismo está dotada de dos rebajes longitudinales (361) para adaptación de la tapa superior (370) en dicho cuerpo (360) y de un rebaje transversal (362) en forma semicircular;
- la parte inferior del mismo está dotada de rebajes (366) para acomodación de los sellos mecánicos (201) y canales (365) de vedación para dichos sellos mecánicos;

- la parte interna del mismo está dotada de cámaras de presión C1 e C2 separadas por el diafragma (2), alojamientos (364) para microválvulas y canales de comunicación (368a,368b) entre los alojamientos (364) y las cámaras de presión C1 y C2 y donde los orificios (369a,369b) hacen la comunicación entre cada cámara de presión C1, C2 con el respectivo sello mecánico (201); y

c) tapa inferior (375), dotada de agujeros (376a, 376b) para toma de presión.

21. Transductor de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizado porque incluye adicionalmente agujeros (373) para dispositivo de fijación en mandril y agujeros (374) para dispositivo de fijación para montaje del transductor.

22. Transductor de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizado porque en el cuerpo (360) del transductor (300) la fibra (118) entra por uno de los orificios (363a/363b) en dirección a una de las superficies del diafragma (2), la red de Bragg está posicionada en el centro de una de las superficies de dicho diafragma, y continua el trayecto hasta salir del lado opuesto por donde entró, la fibra (118) dando la vuelta en el cuerpo (360) por cualquier lado y entrando nuevamente en el cuerpo (360) por el agujero (363a/363b) libre, posicionando la red de Bragg contenida en la fibra (118) en la otra superficie del diafragma (2).

23. Transductor de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizado porque adicionalmente la fibra (118) sale del cuerpo (360) para conexión con un cable óptico u otro transductor del mismo tipo de tecnología.

24. Transductor de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizado porque el cuerpo (360) está constituido de una única pieza, sin ninguna unión o junción, siendo el diafragma (2) fabricado en el propio cuerpo (360).

25. Transductor de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizado porque el rebaje transversal (362) permite un rayo de curvatura en la fibra óptica (118) de modo de minimizar pérdidas de inserción de la misma en la entrada y salida de la fibra óptica (118) por los agujeros (363a, 363b) que conducen dicha fibra conteniendo redes de Bragg hasta las superficies del diafragma (2) donde dichas redes se fijan en la parte central de cada superficie del diafragma (2).

26. Transductor de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizado porque el diafragma (2) está localizado de modo transversal con relación al cuerpo (360).
- 5 27. Transductor de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizado porque el tapón (310) realiza la vedación de las cámaras de presión C1 e C2.
28. Transductor de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizado porque un tapón (320) hace la vedación del alojamiento (364) de las microválvulas.
- 10 29. Transductor de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizado porque un tapón (330) hace la vedación de los canales de comunicación (368a, 368b) entre los alojamientos (364) de las microválvulas y las cámaras de presión C1 y C2.
- 15 30. Transductor de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizado porque la fibra óptica (118) contiene dos redes de Bragg (118a, 118b) siendo cada una de ellas fijada sobre la región central de cada una de las superficies del diafragma (2).
- 20 31. Transductor de acuerdo con la reivindicación 30, caracterizado porque las redes (118a, 118b) son de longitudes de onda diferentes de modo que dependiendo de si están en tracción o compresión, puede identificarse el sentido del flujo.
32. Transductor de presión diferencial a fibra óptica para medir la presión diferencial generada por un dispositivo tipo Venturi en pozos de petróleo, caracterizado porque comprende:
- 25 a) cuerpo (410) dotado de:
- rebaje transversal (411) conteniendo un único agujero (412) para pasaje de la fibra óptica (118) conteniendo las redes de Bragg hasta el diafragma (2);
  - alojamiento (413a, 413b) para anilla de vedación; y alojamientos (414a, 414b) para el dispositivo de fijación de anillas destinadas a la vedación de
  - 30 las cámaras de presión C1 e C2;
  - alojamientos (364) para microválvulas; y
- b) tapa inferior (420), con geometría que acompaña la silueta del cuerpo (410), la tapa (420) estando dotada de tomas de presión (376a, 376b).
- 35 33. Transductor de acuerdo con la reivindicación 32, caracterizado porque incluye adicionalmente en la tapa inferior (420) agujeros (373) y (374) respectivamente

para dispositivos de fijación en el mandril y conexión del cuerpo (410) a la tapa (420).

5        34. Transductor de acuerdo con la reivindicación 32, caracterizado porque el cuerpo (410) incluye tres redes de Bragg (118a, 118b, 118c), todas sobre una superficie sólo del diafragma (2), estando esta superficie determinada por la posición del agujero (412).

10       35. Transductor de acuerdo con la reivindicación 32, caracterizado porque el posicionamiento de las redes de Bragg (118a, 118b, 118c), está determinado a la base de cálculo, la primera red (118a) fijada en la denominada zona neutra, la segunda (118b) en la región central y la tercera (118c) en posición intermedia entre la región central y la próxima zona neutra, estando las zonas referidas al diafragma (2).

15

## RESUMEN

### TRANSDUCTOR DE PRESIÓN DIFERENCIAL A FIBRA ÓPTICA

Se describe un transductor (100, 200, 300, 400) de presión diferencial a fibra óptica que contiene redes de Bragg (118); dicho transductor se  
5 utiliza para medir la presión diferencial en un Venturi instalado en el interior de un ducto, (1) por donde se desplaza un fluido como petróleo. El transductor comprende un cuerpo (110, 230, 360, 410) de diferentes geometrías y un diafragma (2), por lo menos una red de Bragg (118) que está fijada sobre cada una de las superficies del mismo. El diafragma (2) está colocado paralelo o  
10 transversal al cuerpo del transductor (100, 200, 300, 400). El transductor (200) está aislado del fluido de proceso por los sellos mecánicos (201) flexibles que transmiten la presión hasta las superficies del diafragma (2). El transductor (300, 400) está dotado de dos microválvulas de alivio para fines de protección del sensor [diafragmas (2)] en casos de exceso de presión.

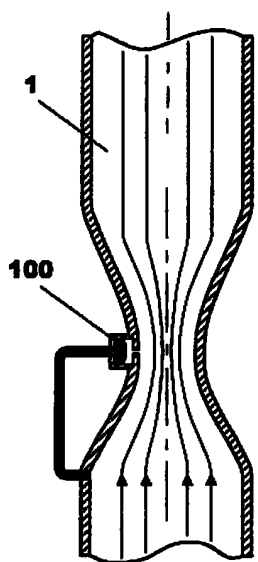


FIG 1A

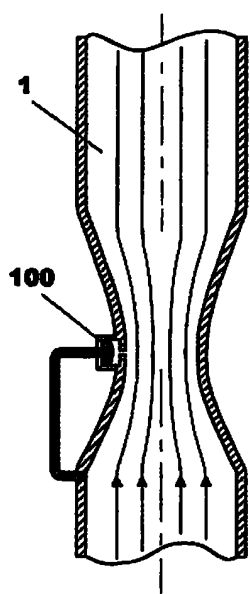


FIG. 1B

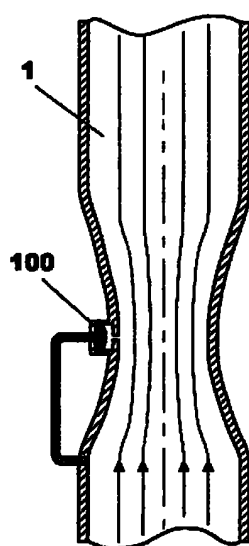


FIG. 1C

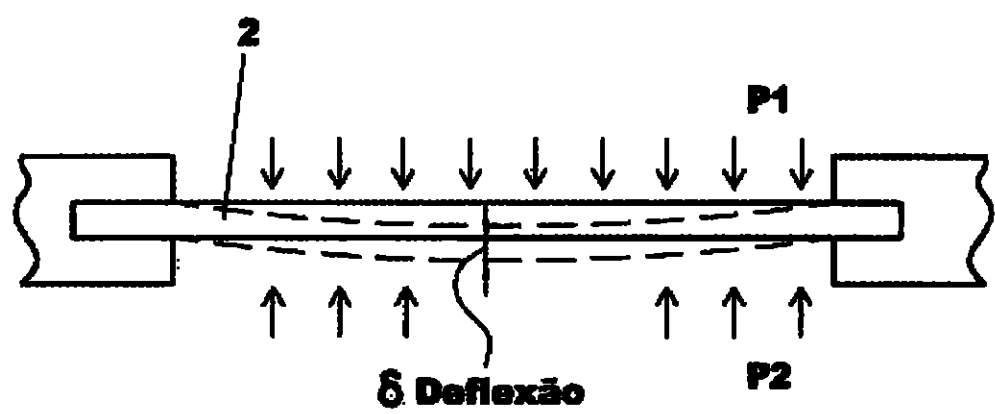


FIG. 2

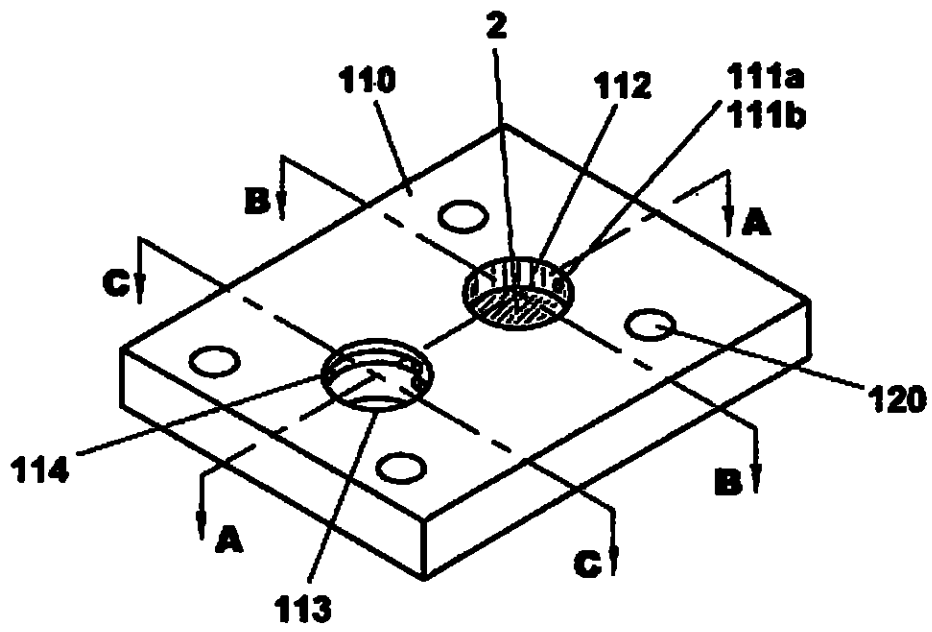


**FIG. 3A**

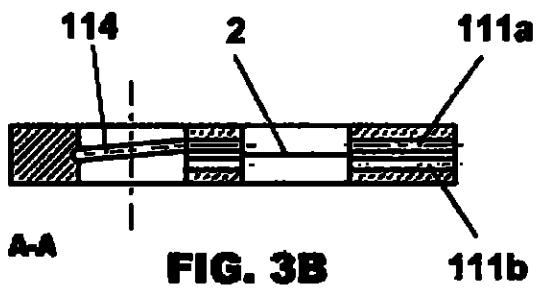


**FIG. 3B**

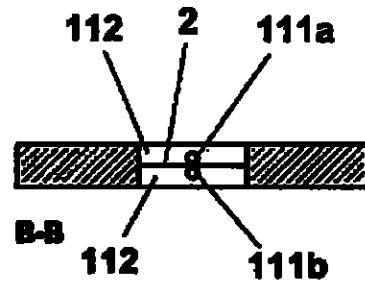


**FIG. 3C**

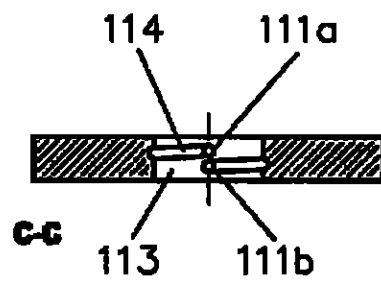


**FIG. 3D**

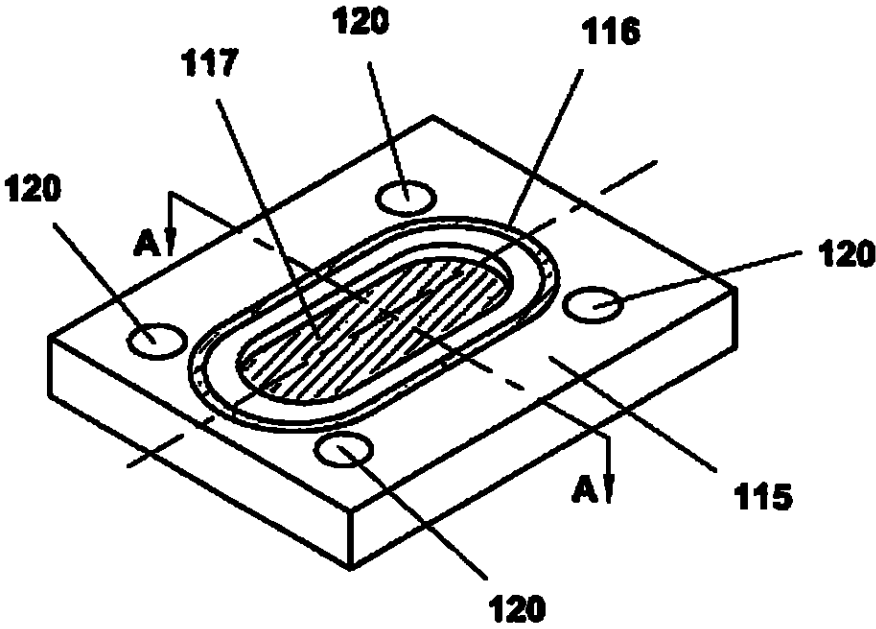
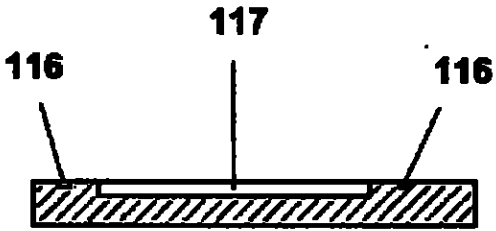


FIG. 4A



A-A

FIG. 4B

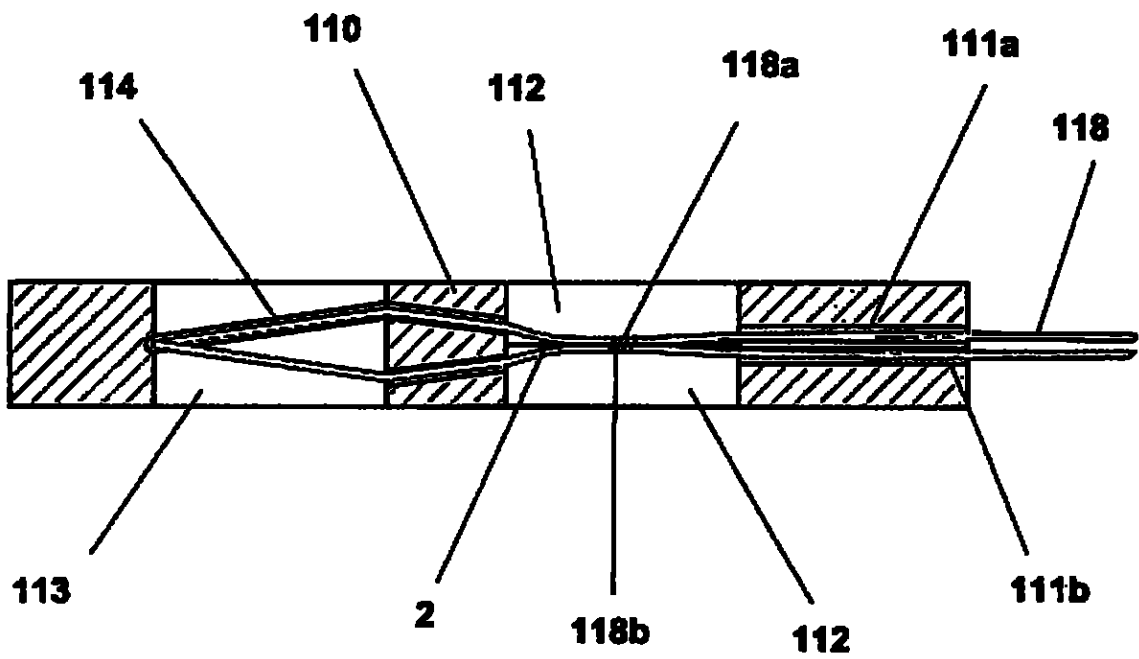


**FIG. 5**

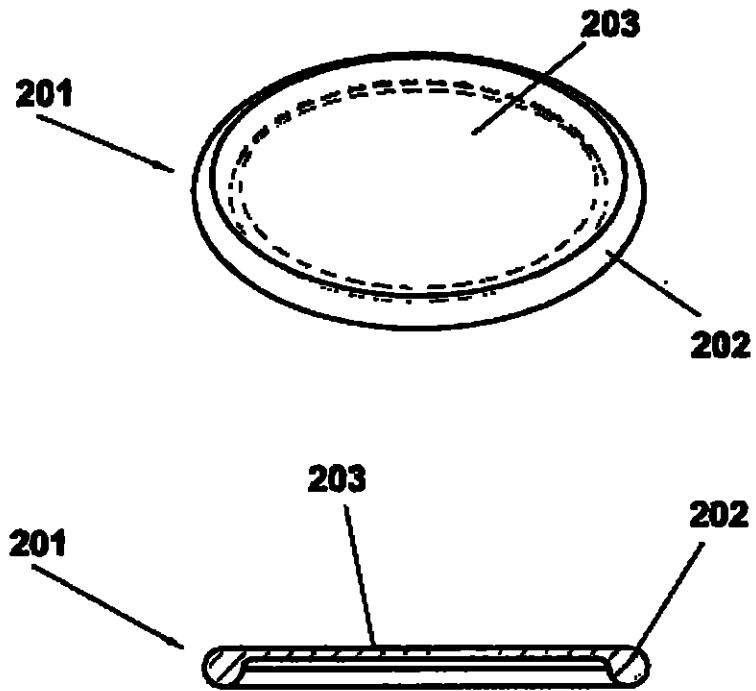


FIG. 6A

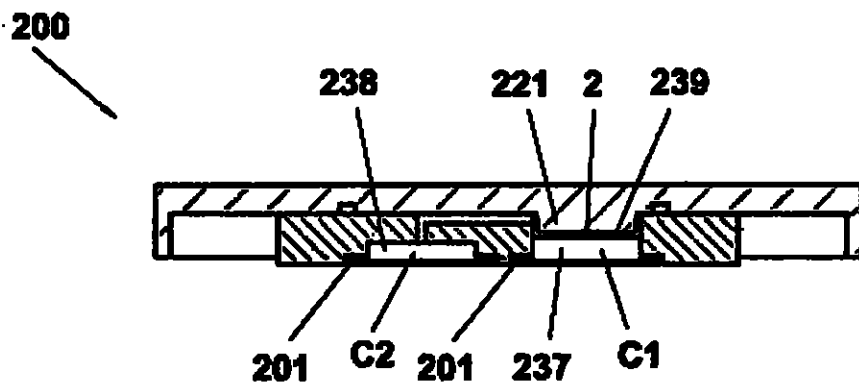


FIG. 6B

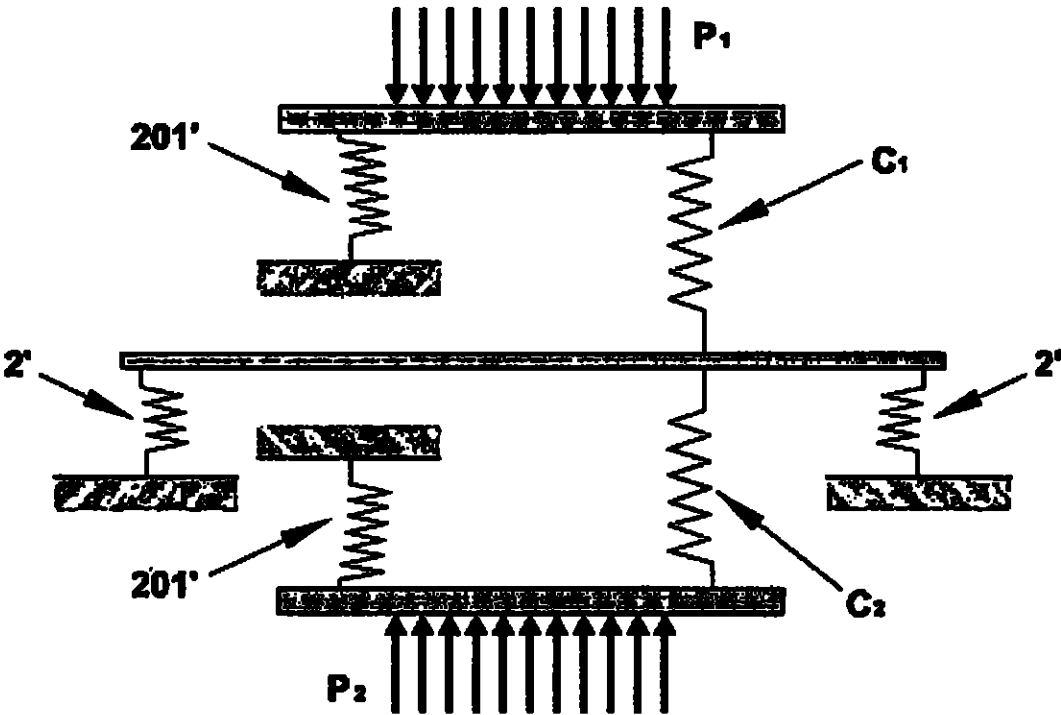
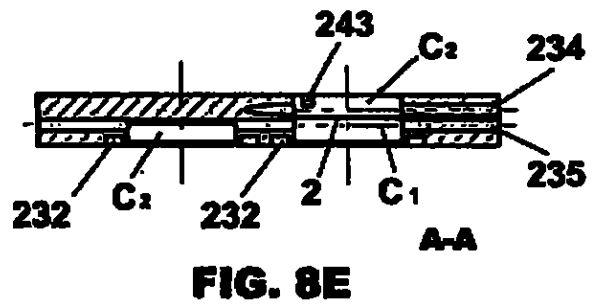
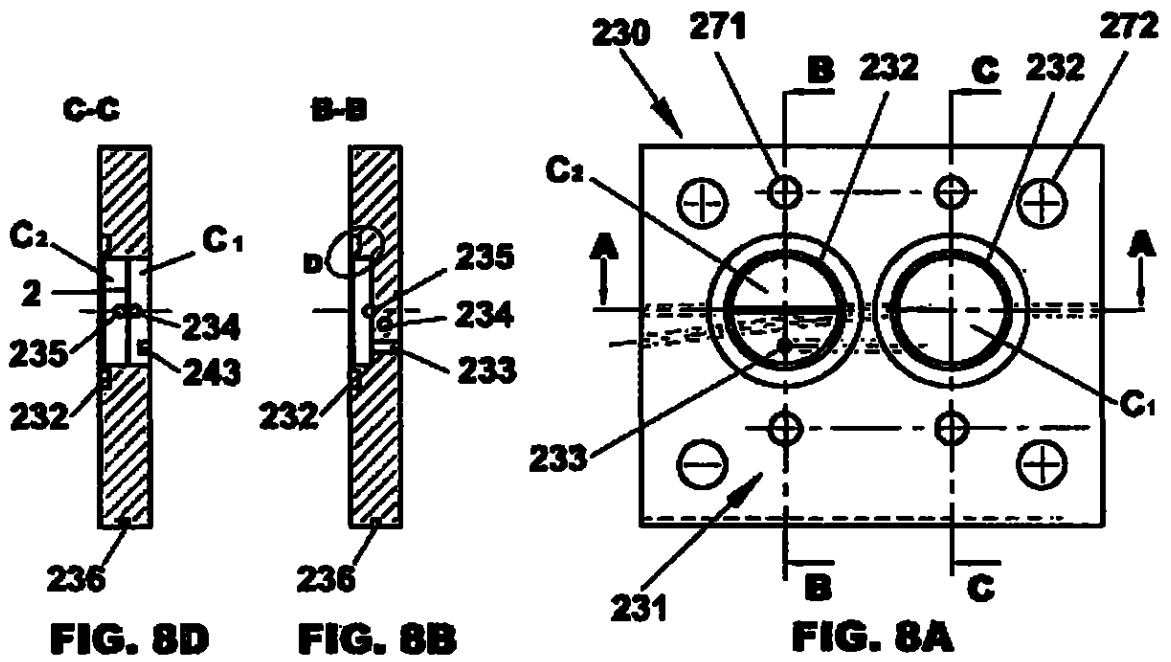


FIG. 7



✓✓

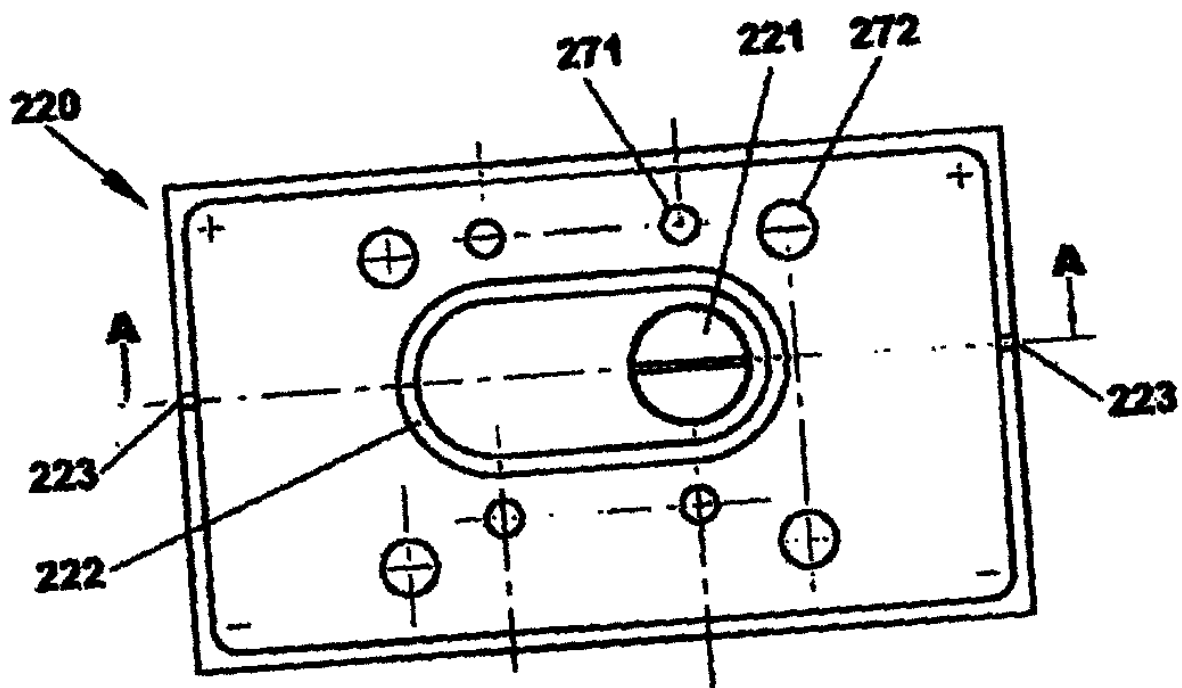


FIG. 9A

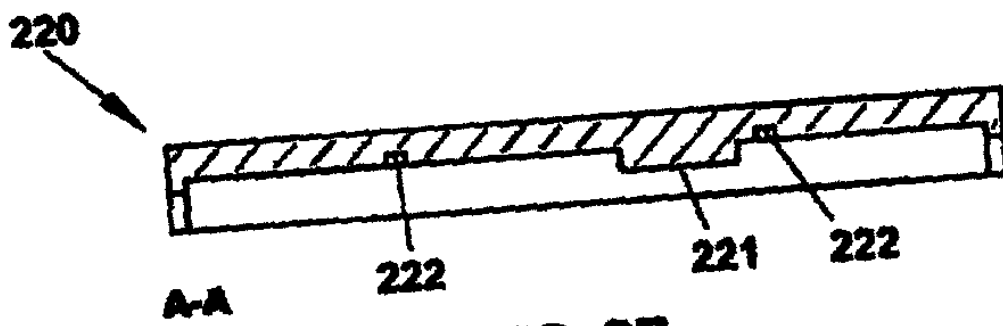


FIG. 9B

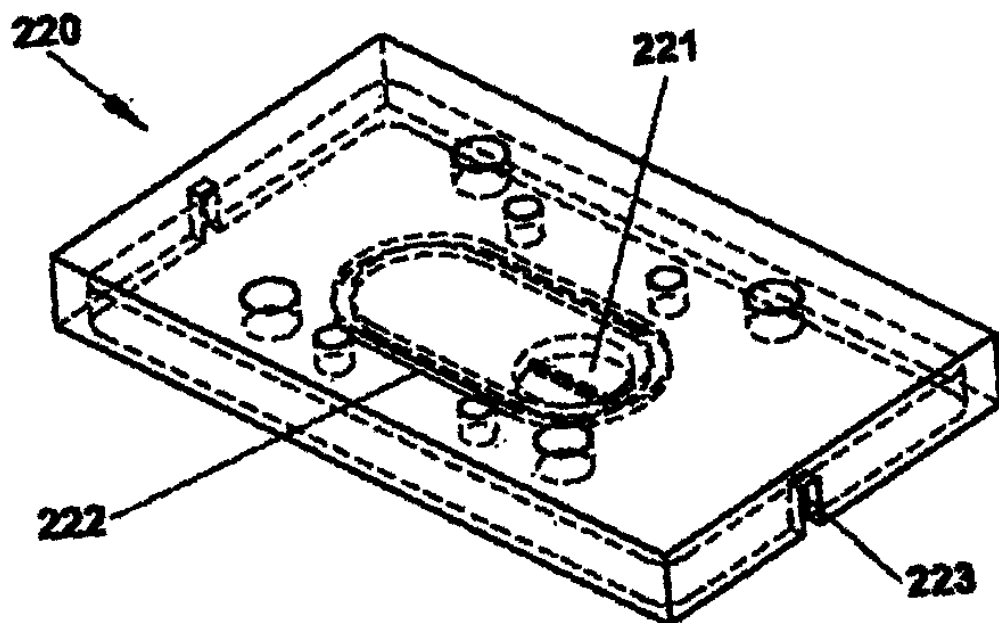


FIG. 9C

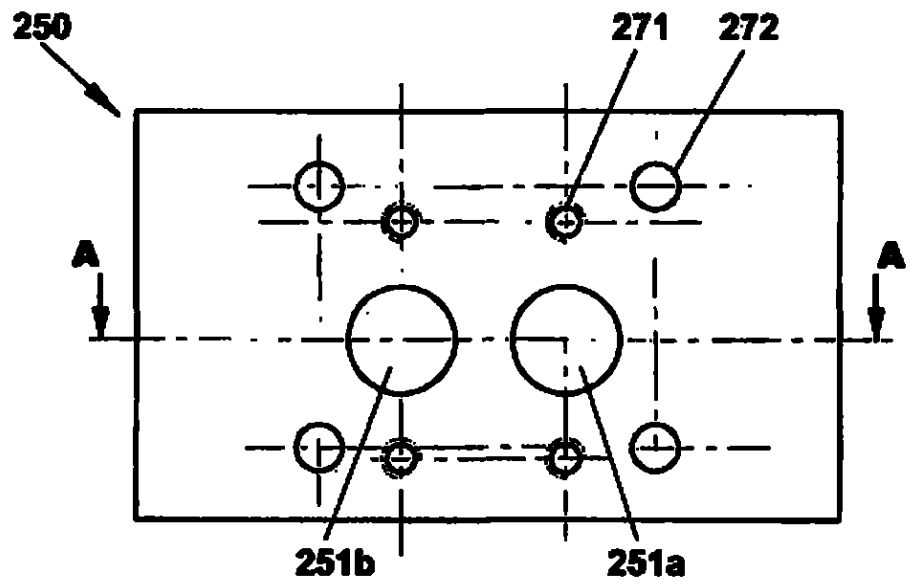


FIG. 9D

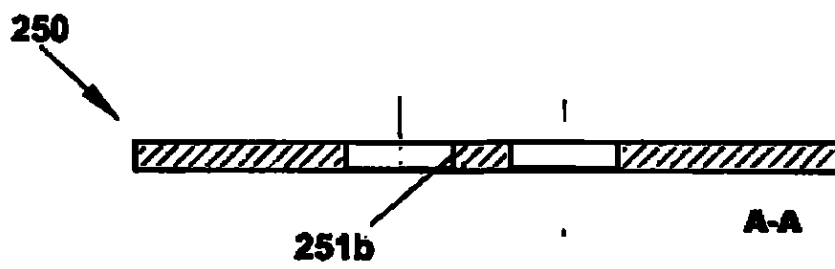


FIG. 9E

✗

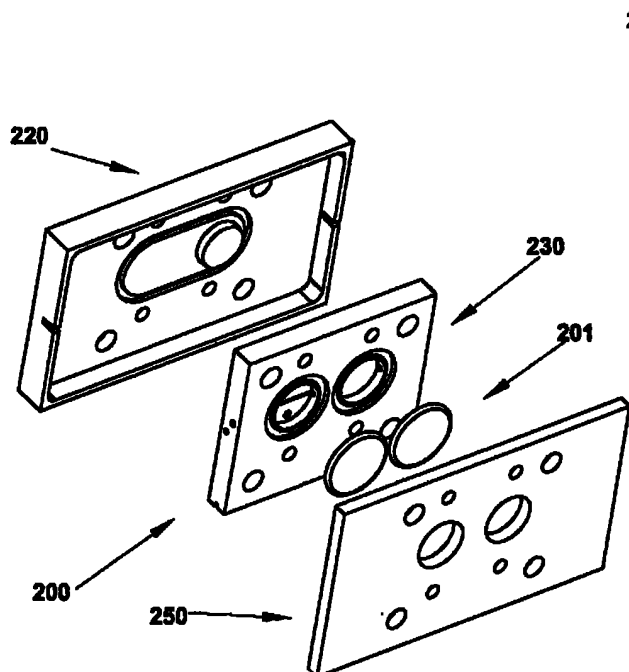


FIG. 10A

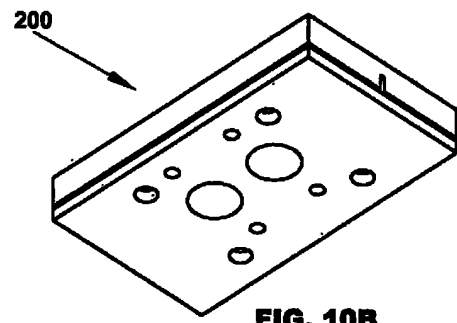


FIG. 10B

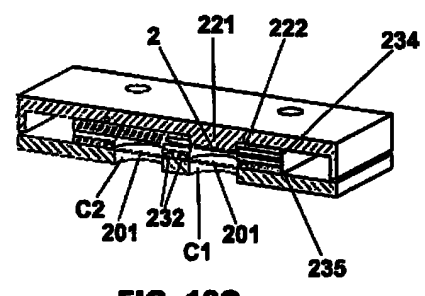


FIG. 10C

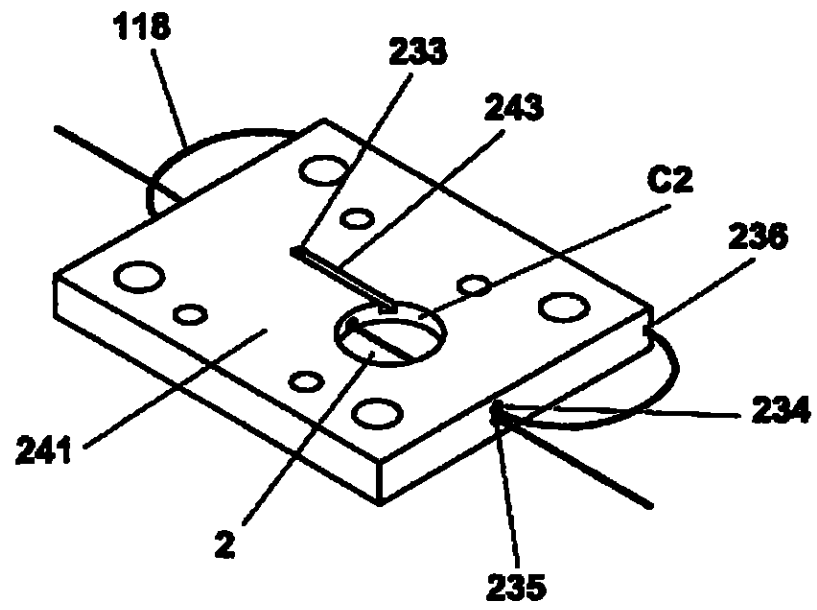


FIG. 11A

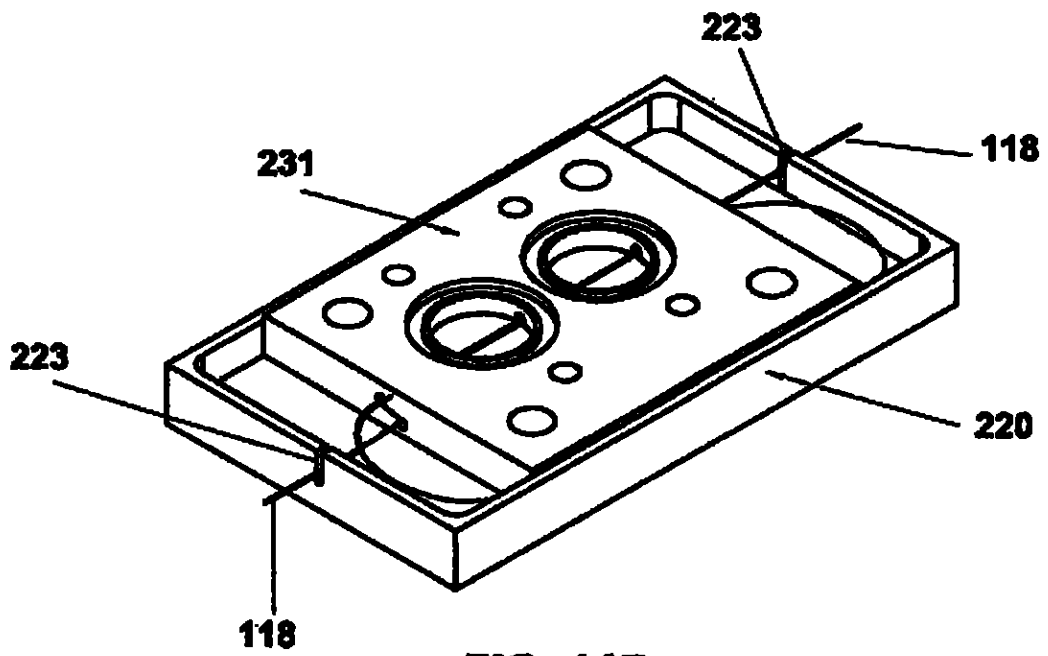


FIG. 11B

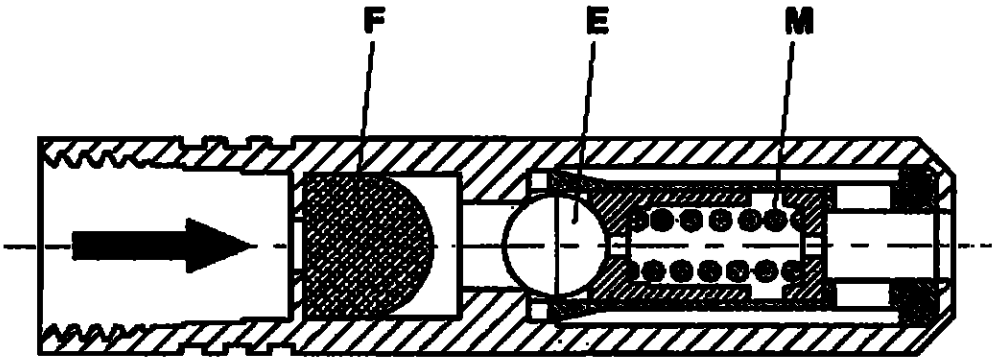


FIG. 12

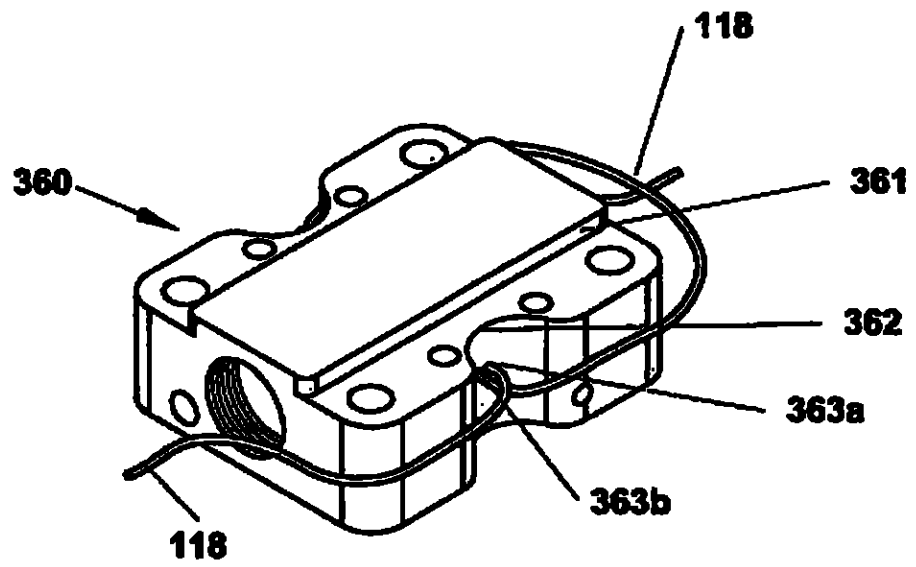


FIG. 13A

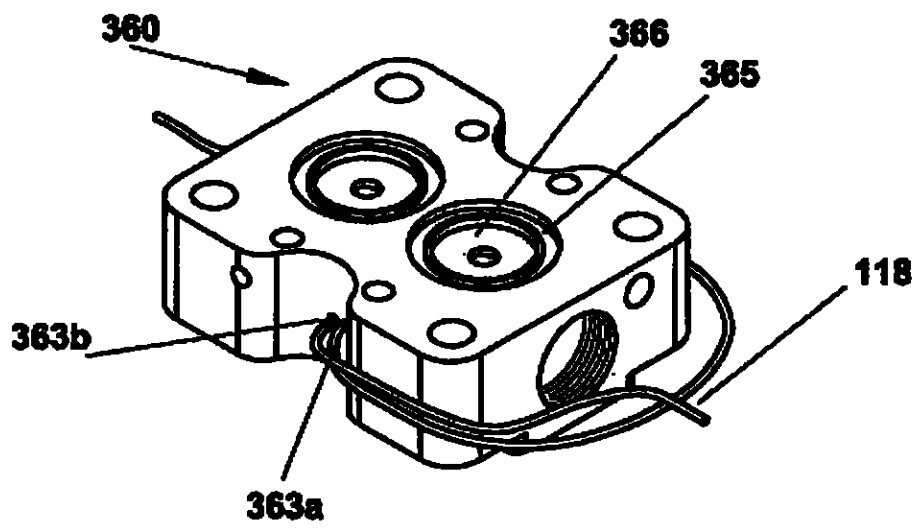


FIG. 13B

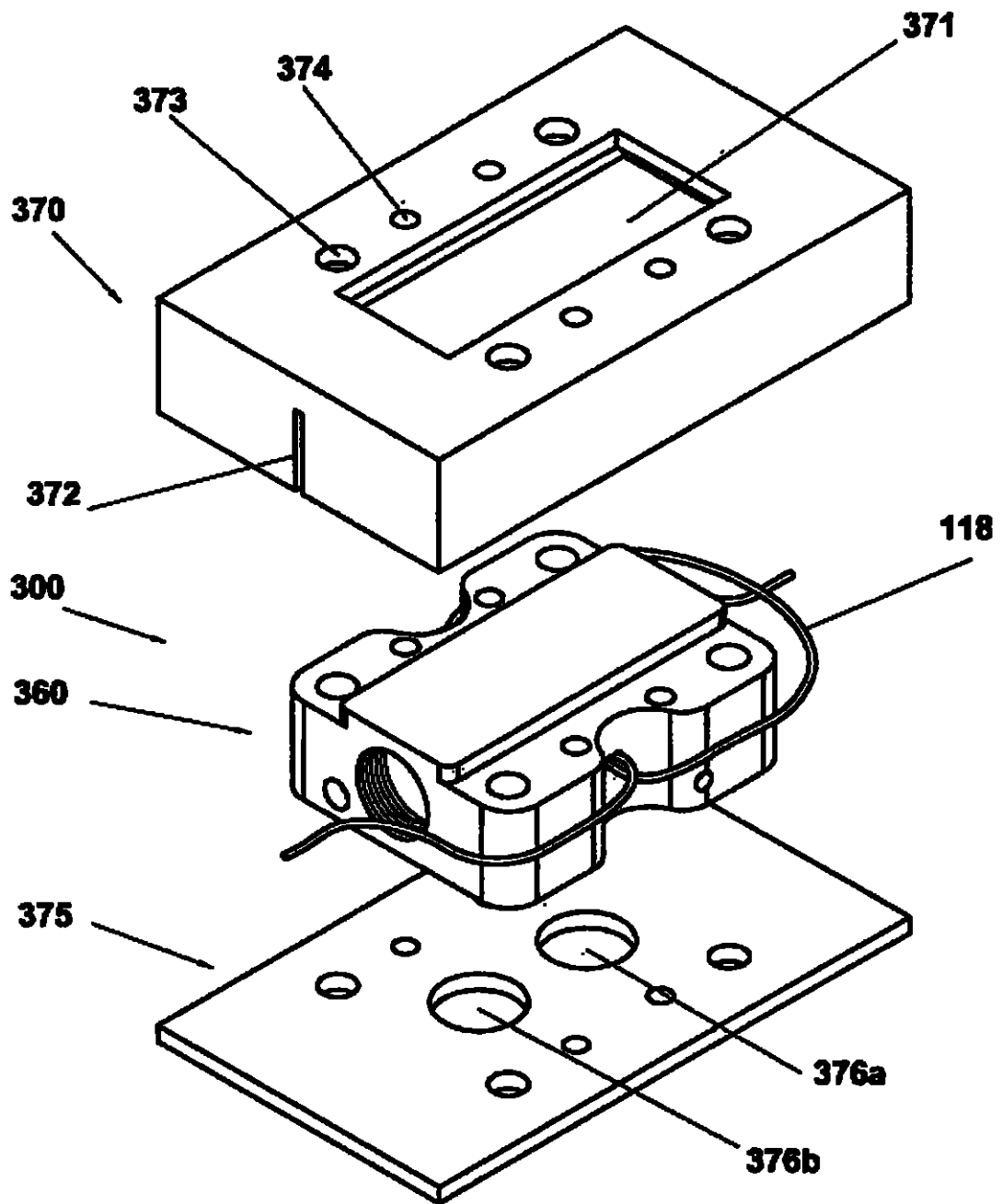


FIG. 14

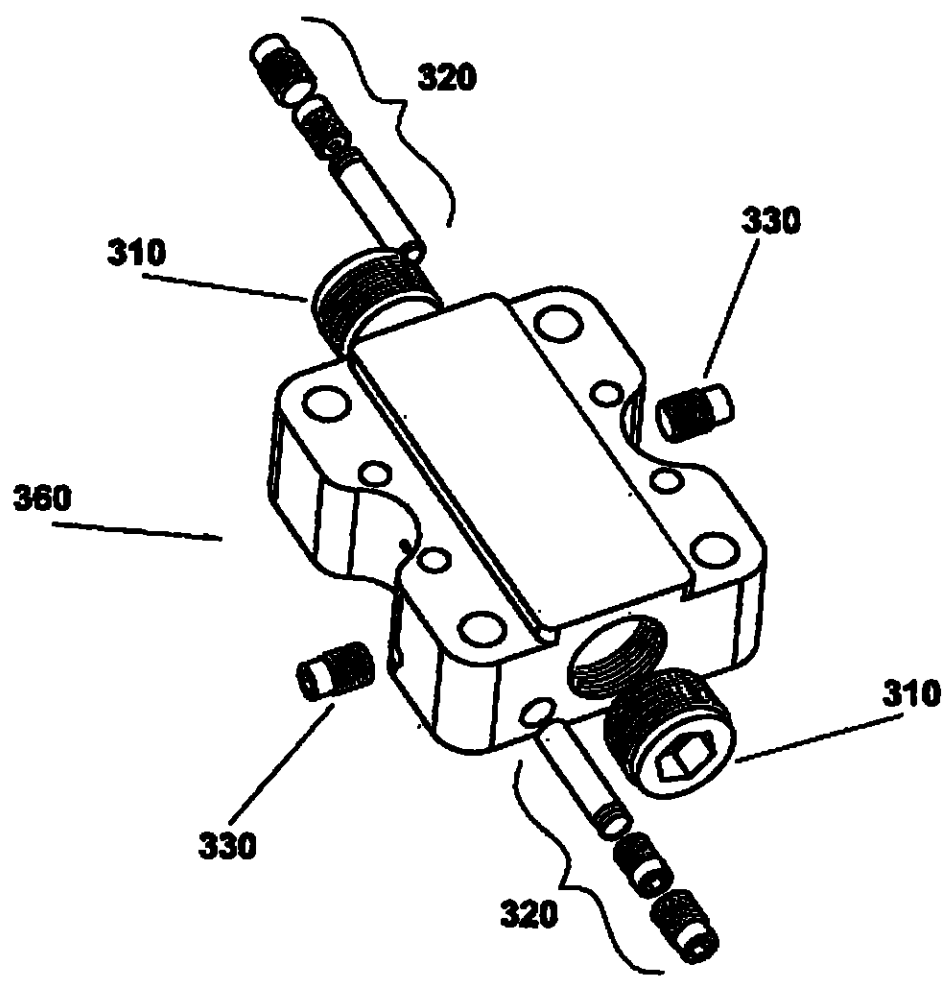


FIG. 15

FIG. 16B

**FIG. 16C**

**FIG. 16A**

**FIG. 16E**

**FIG. 16D**

**FIG. 16F**

**FIG. 16G**

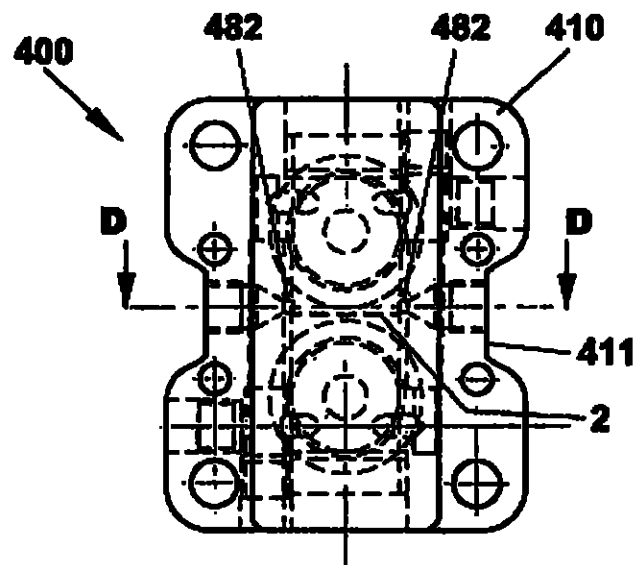


FIG. 17A

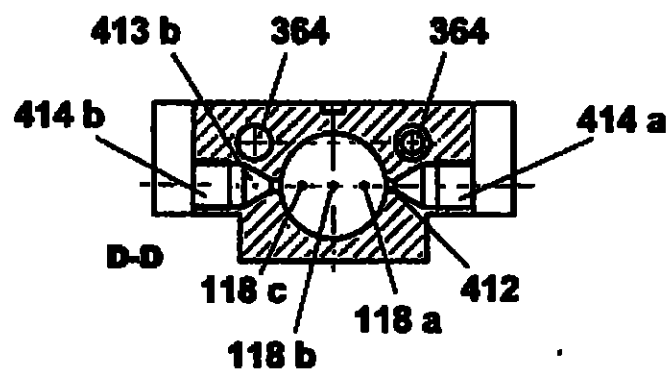


FIG. 17B

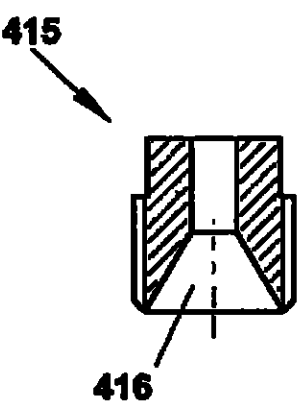


FIG. 17C

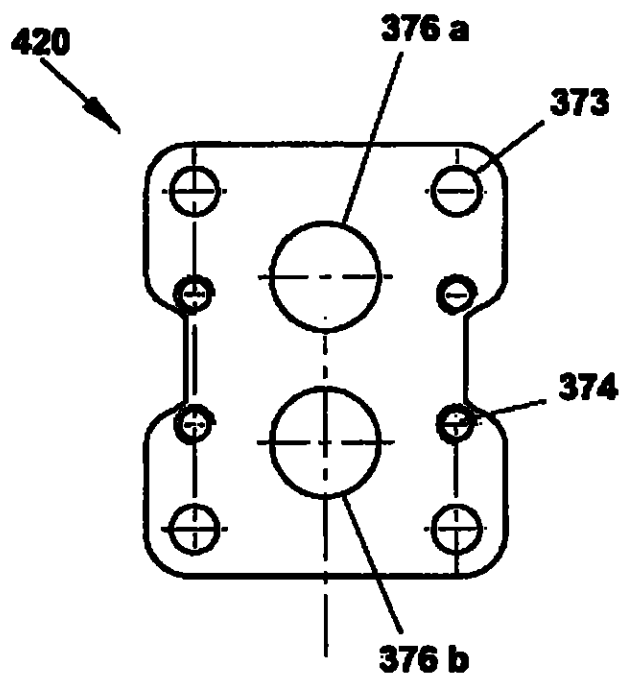


FIG. 17D

| Expediente No                |                | No de Folio |
|------------------------------|----------------|-------------|
| Item                         | No de unidades |             |
| 1 CD                         | 65090935       | ✓           |
| 2 DVD                        |                |             |
| 3 REVISTA                    |                |             |
| 4 LIBRO                      |                |             |
| 5 PERIODICO                  |                |             |
| 6 DISQUETES                  |                |             |
| 7 SOBRE DE MANILA            |                |             |
| 8 SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA  |                |             |
| 9 SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO | 1.             |             |
| 10 OTROS:                    |                |             |

Observaciones:

Un sobre que contiene arte final.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 67,460  
FECHA : SEPTIEMBRE 5 DE 2005

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Radicacion : 05090935 00000000 Folios: 59  
Fecha (IMP): 2005-09-05 17:31:18  
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRAR/ 411 PRESENTE  
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\***

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 36494405 | 05/09/2005 | 48,923,640.00 |

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

| CANT. RENTISTICO | CONCEPTO                          | TOTAL CONCEPTO |
|------------------|-----------------------------------|----------------|
| 1                | 50005-01-01 SOLICITUDES           |                |
| 1                | TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 443,000.00     |
|                  | TOTAL :                           | \$ 443,000.    |

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

Ablo 00795-801-026-1

53

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicación : 85090135  
Fecha (AMD) : 2005-07-08 17:31:18  
Trámite : 002 PATENTES Y 1 REGISTRAR/ 411 MARCAS  
Dependencia: 2020 DIVISION DE MARCAS Y DISEÑOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 33,240  
FECHA : JULIO 18 DE 2005

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 31589394 | 18/07/2005 | 53,445,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT.   | RENTISTICO              | CONCEPTO                             | TOTAL CONCEPTO |
|---------|-------------------------|--------------------------------------|----------------|
| 1       | 50005-01-01 SOLICITUDES | 02 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU | 124,000.00     |
| TOTAL : |                         |                                      | 124,000.00     |

SON: CIENTO VEINTICUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

010 00795-801-026-1

605a

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicación : 2005-09-08 17:31:18  
Fecha (día): 2005-09-08 17:31:18  
Trámite : 002 PRESENTES 0 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2005 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL  
TRAMITE

|                                                                                         | USUARIO | RADICADOR |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------|
| PATENTE DE INVENCION                                                                    | ( )     | ( )       |
| MODELO DE UTILIDAD                                                                      | ( )     | ( )       |
| - Indicación de que se solicita la concesión de una patente.                            | ( )     | ( )       |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud. | ( )     | ( )       |
| - Descripción de la invención.                                                          | ( )     | ( )       |
| - Dibujos de ser estos pertinentes.                                                     | ( )     | ( )       |
| - Comprobante de Pago de las tasas establecidas.                                        | ( )     | ( )       |
| 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 gráfica o 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 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:

Fecha:

66

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI**

Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
FERRERO EMILIO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
PETROLEO BRASILEIRO S.A. - PETROBRAS

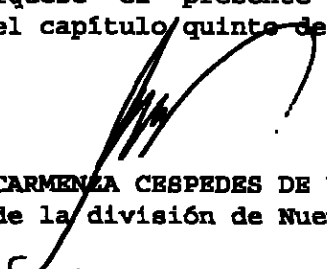
|            |                        |
|------------|------------------------|
| REFERENCIA | Radicación No. 5 90935 |
|            | Trámite 2              |
|            | Evento 1               |
|            | Actuación 430          |
|            | Oficio No. 8809        |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

1. Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el(los) inventor(s) al(los) solicitante(s) o a su(s) causante(s) (art. 26-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos (2) 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 Unica No.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 29 SET 2005  
adpal

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de éste plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

# CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4 No. 72-35  
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.caveller.com  
E-MAIL: caveller@caveller.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611

TELEFAX: (57) (1) 711 8600 FAX: (57) (1) 711 8600

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Señora Jefe de la  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES  
Superintendencia de Industria y Comercio  
E. S. D.

Radicación : 05090935 00000002 Folios: 2  
Fecha (AMB): 2005-11-25 17:32:20  
Trámite : 002 PATENTES D - 1 REGISTRO/ 467 SOLICITUD  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Trámite : 002

Evento : 001

Actuación: 467

Referencia : Expediente No. 05.090.935  
Asunto : Solicitud de patente para TRANSDUCTOR DE  
PRESION DIFERENCIAL A FIBRA OPTICA  
Solicitante : PETROLEO BRASILEIRO S.A. PETROBRAS  
Fecha solicitud : 8 de septiembre de 2005

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado de la solicitante en el asunto identificado en la referencia, solicito a usted, que en virtud de lo establecido en el artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, otorgue a favor de mi representada un plazo adicional de dos (2) meses para atender el Oficio N° 8809 notificado por fijación en lista de 29 de septiembre de 2005.

2. Para efectos de la extensión del término presento con este memorial, el recibo expedido por el Fondo Especial de la Superintendencia de Industria y Comercio, en donde consta el pago realizado por valor de \$66.000,00, de conformidad con lo dispuesto en la Resolución N° 31980 del 24 de diciembre de 2004.

Bogotá, 25. NOV. 2005  
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO  
T.P.A. N° 31.929

COLO 00795-801-026-1

OCB/JJR/  
ID-000505/WPCL0795

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 87,529  
FECHA : NOVIEMBRE 15 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicacion : 05090935 00000002  
Fecha (AMD): 2005-11-25 17:32:20  
Tramite : 002 PATENTES D I REGISTRO/ 467 SOLICITUD  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES  
Folios: 2

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 27496710 | 15/11/2005 | 56,100,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT.   | RENTISTICO  | CONCEPTO             | TOTAL CONCEPTO |
|---------|-------------|----------------------|----------------|
| 1       | 50005-01-00 | PRORROGA DE TERMINOS |                |
| 31      |             | PRORROGA DE TERMINOS | 66,000.00      |
| TOTAL : |             |                      | \$ 66,000.00   |

SON: SESENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

000 00795-801-026-1

# CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com  
E-MAIL: caveller@cavelier.com

EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4 No. 72-35  
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611  
TELEFAX: (57) (1) 211-8650 (57) (1) 540-0860

Señora Jefe de la  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES  
Superintendencia de Industria y Comercio  
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicación: 05.090.935  
Fecha (ORD): 2005-12-12 17:11:18  
Trámite: 002 PATENTES D 1 RESISTIVA/ 329 COMPLEMEN  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 62

Trámite :002  
Evento :001  
Actuación:329

Referencia : Expediente No. 05.090.935  
Asunto : Solicitud de patente para TRANSDUCTOR DE  
PRESION DIFERENCIAL A FIBRA OPTICA  
Solicitante : PETROLEO BRASILEIRO S.A. PETROBRAS  
Fecha solicitud : 8 de septiembre de 2005

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, presento junto con este escrito, copia certificada de la solicitud de patente en Brasil No PI 0403786-3 de 9 de septiembre de 2004 cuya prioridad invoco en el asunto de la referencia acompañada de la traducción de las reivindicaciones

Bogotá,  
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO  
T.P.A. No. 31.929

COLO 00795-801-026-1

OCB/JJR/  
ID-000513/WPCL0795