



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

04-50957

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO "METODOS PARA LA PREPARACION DE O-DESMETILVENLAFAXINA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07C 213/00

A61K31/135

71. SOLICITANTE **WYETH**

DOMICILIO **MADISON, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

74. REPRESENTANTE LEGAL **JOSE ANTONIO LLOREDA**

T.P.10.784
Código 231

22. BOGOTÁ, D.C. **-1 JUN 2004**

(FORMA P 10)



S.S

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

① SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
② SOLICITANTE (71)	Nombre: WYETH Dirección: Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: Madison, Estado de New Jersey, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Teléfono: 3284270 Fax: 8089701 E-mail: jllico@lloredacamacho.com		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3284270 Fax: 8089701 E-mail: jllico@lloredacamacho.com		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>17.159.881</u> TP <u>10.784</u>
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: WEBER, Beat, Theodor. Dirección: Wiesenstrasse 4, CH-4800 Zofingen. Nacionalidad o Domicilio: Suiza		
PCT (86)			
⑤ Solicitud Internacional No. <u>PCT/US02/38403</u>		Fecha: <u>03/12/02</u>	
Publicación Internacional No. <u>WO 03/048104 A1</u>		Fecha: <u>12/08/03</u>	
⑥ Título (54) "METODOS PARA LA PREPARACION DE O-DESMETILVENLAFAXINA"			
⑦ Clasificación Internacional (51) <u>C07C 213/00</u> ; <u>461K31/135</u>			
⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>04/12/01</u>	(31) Número de Solicitud <u>80/334,953</u>
⑨ Comprobante de Pago No. <u>04-34,845</u>		Fecha: <u>Mayo 3 de 2004</u>	

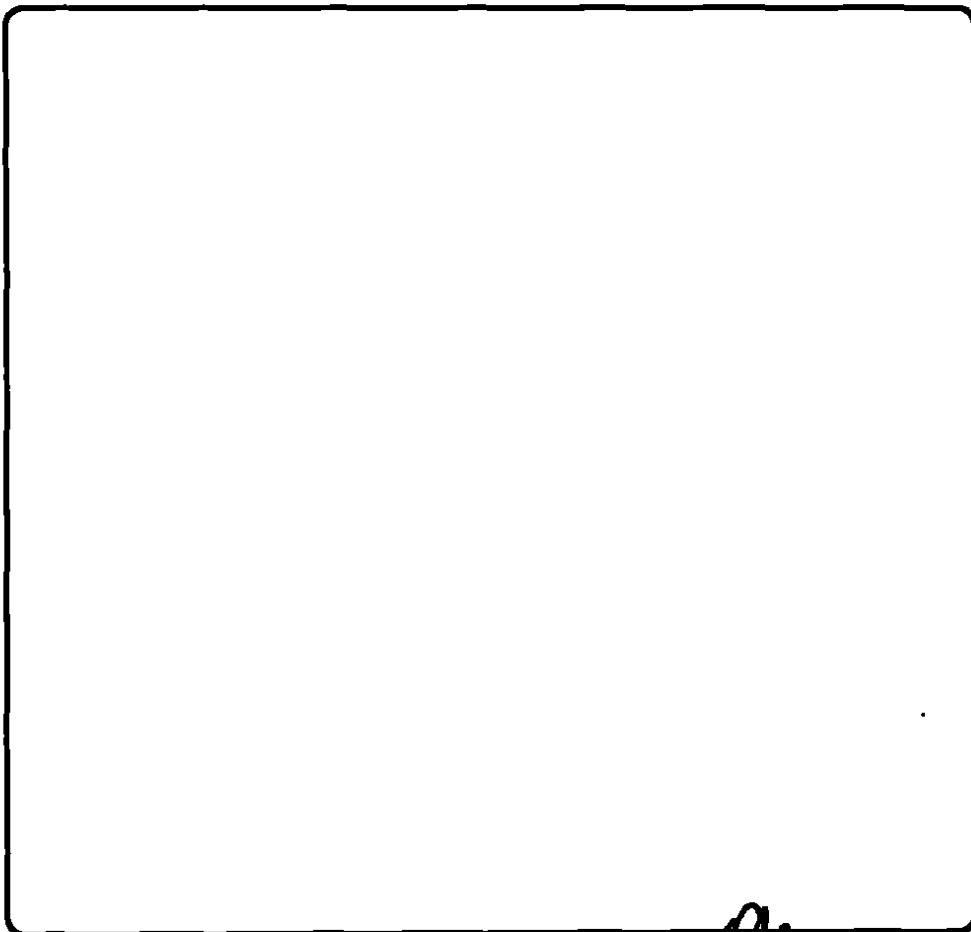
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Bta. T.P. 10.784

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04050957 00000000 Folios: 51
Fecha (AMD): 2004-05-01 16:52:49
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 890176029-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 34,945
FECHA : MAYO 3 DE 2004

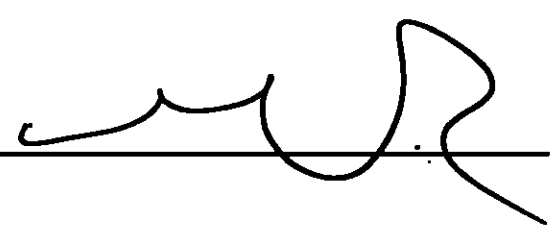
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	22132254	03/05/2004	4,725,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	110 PTC SOLICITUD DE PATENTE DE INVEN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

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


JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. No. 10.784
Código 231

TRADUCCION OFICIAL No. 2002-07-03-411
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, por WYETH.

Documento escrito simultáneamente en inglés y en español, dado y firmado este día 7 de junio de 2002.

(firma: ilegible)

William H. Calnan; Subsecretario

Certificado Notarial (corporación), documento también escrito en inglés y en español, firma ilegible por Michelle L. Kalbfell.

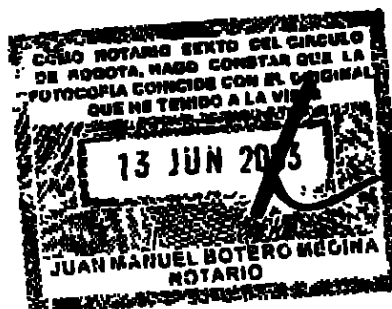
Hay un sello Notarial que dice:

MICHELLE L. KALBFELL

Notario Público, Estado de New Jersey

No. 2108903

La Comisión Expira el 25 de octubre de 2005



APOSTILLA

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

1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2. Este documento público ha sido firmado por:
MICHELLE L. KALBFELL

3. actuando como:
NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY
4. lleva el sello/estampilla de
MICHELLE L. KALBFELL, NOTARIO

CERTIFICADO

5. en TRENTON, NEW JERSEY
6. el día 10 de junio de 2002
7. por: John E McCormac, CPA; TESORERO DE NEW JERSEY
8. NO. A152470
9. Sello/Estampilla
Hay un sello dorado.
10. Firma: (ilegible)

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
4 18917
cuya firma aparece en el
documento desahoga
las funciones indicadas

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2002 JUN -4 P 12:01
Jefe de Legación
SANTAFÉ DE BOGOTÁ

NOTARIO SERTO DEL CIRCULO
DE BOGOTÁ, HAYO CONSTAR QUE
FUNGICIONA CONFORME CON EL ORIGINAL
QUE ME FUEMO A LA VISTA
13 JUN 2003
MANUEL BOTENO
NOTARIO

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 3 de julio de 2004, en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

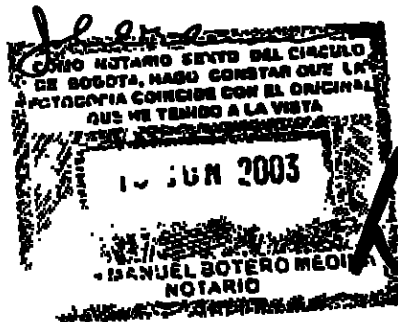
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 10TH DAY OF JUNE 2002
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A152470
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

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

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

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

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante
mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

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

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

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

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de New Jersey {ss
Condado de Morris

Hoy 7 de Junio de 2002, compareció
William H. Calnan , a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Secretario Asistente

de Wyeth
la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Delaware , Estados
Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Madison , Condado de Morris ,
Estado de New Jersey , Estados Unidos de
América, legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado, que ejerce
legalmente su objeto conforme a las leyes del Estado
de Delaware- , Estados Unidos de América; que el
declarante está a autorizado por dicha Compañía
para conferir este poder, que el sello estampado por
él al ple de tal poder, en nombre y en representación
de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella;
y que el objeto para el cual se confiere este
instrumento está comprendido dentro del de la
sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Madison ,
Estado de New Jersey, con fecha Abril 25, 2002
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of New Jersey {ss
County of Morris

On this 7th day of June , 2002 ,
personally came William H. Calnan
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the
Assistant Secretary of Wyeth

the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of New Jersey, United States
of America, domiciled at the City of Madison,
County of Morris, State of New Jersey,
United States of America, legally constituted for a
period of tenure not yet expired, which exercises its
corporate purposes according to the laws of the State
of Delaware. The undersigned Notary Public, being the
deponent is authorized by said Company to confer
this power of attorney; that the seal affixed hereunto
by the deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
Madison , State of New Jersey, under date of
April 25, 2002 , and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests.

Michelle L. Kalbfell
MICHELLE L. KALBFELL
NOTARY PUBLIC, State of New Jersey
No. 2108903
Qualified in Morris County
Commission Expires Oct. 25, 2005

Los abajo firmados,

Wyeth

Organizada y Existente de Conformidad
con las leyes del Estado de Delaware,
Estados Unidos de América

con domicilio en

Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940
Estados Unidos de América

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

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

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

Dado y firmado

William H. Calnan; Secretario Asistente

The undersigned,

Wyeth

Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940
United States of America

of

Organized and existing under
the laws of Delaware, United
States of America.

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

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

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

Given and signed this 7th day of June 2002



William H. Calnan; Assistant Secretary
NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

Folio 10 : Extracto Publicacion
Folio 11 : Tarjeta Autor
Folio 12 Tarjeta Tematica

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/US02/38403

A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7 C07C213/00 C07/C215/64 Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS		
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC 7 C07C		
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) Interno-EPO, Dato WPI, PAJ, Dato BEILSTEIN, Dato CHEM ABS		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P,X	WO 02 064543 A (WYETH) 22 de agosto de 2002 (2002-08-22) página 16, línea 5-página 17, línea 29; ejemplos 3-5	1-21
Y	WO 00 76955 A (AMERICAN HOME PROD) 21 de diciembre de 2000 (2000-12-21) resumen; ejemplos 4,6 página 3, línea 13-línea 21	1,2,11, 12,15,16
Y	WILDES, JULIA W. ET AL.:J.ORG.CHEM., vol. 36, no.5, 1971, páginas 721-723, XP001091233 página 722	1,2,11, 12,15,16
A	DE 35 26 695 A (TENNECO CANADA INC) 27 de febrero de 1986 (1986-02-27) resumen, ejemplo 1	1
☐ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados:		
'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica 'Z' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 11 de abril de 2003		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 23/04/2003
Nombre y dirección de correo de ISA/US European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Krische, D Tel No. (703) 308-0196

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Local Application No.
PC1/US 02/38403

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C213/00 C07C215/64

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02 064543 A (WYETH) 22 August 2002 (2002-08-22) page 16, line 5 - page 17, line 29; examples 3-5	1-21
Y	WO 00 76955 A (AMERICAN HOME PROD) 21 December 2000 (2000-12-21) abstract; examples 4,6 page 3, line 13 - line 21	1,2,11, 12,15,16
Y	WILDES, JULIA W. ET AL.: J. ORG. CHEM., vol. 36, no. 5, 1971, pages 721-723, XP001091233 page 722	1,2,11, 12,15,16
A	DE 35 26 695 A (TENNECO CANADA INC) 27 February 1986 (1986-02-27) abstract; example 1	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 April 2003

Date of mailing of the international search report

23/04/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5016 Patentamt 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 631 apo nl,
Fax (+31-70) 340-8016

Authorized officer

Krische, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 02/38403

12

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02064543	A	22-08-2002	WO 02064543 A2	22-08-2002
			US 2003045583 A1	06-03-2003
WO 0076955	A	21-12-2000	AU 5738700 A	02-01-2001
			WO 0076955 A1	21-12-2000
DE 3526695	A	27-02-1986	CA 1227304 A1	29-09-1987
			DE 3526695 A1	27-02-1986
			ES 8702552 A1	16-03-1987
			FI 852897 A	02-02-1986
			FR 2568605 A1	07-02-1986
			JP 61041388 A	27-02-1986
			PT 80866 A ,B	01-08-1985
			SE 8503597 A	02-02-1986
			US 4729817 A	08-03-1988

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional(43) Fecha de Publicación Internacional
12 de Junio de 2003 (12.06.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/048104-A1(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07C 213/00, 215/64

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US02/38403

(22) Fecha de Registro Internacional: 3 de Diciembre de 2002
(03.12.2002)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/334,953 04 de diciembre de 2001 (04.12.2001) US(71) Solicitante: WYETH [US/US]; Five Giralda Farms,
Madison, NJ 07940-0874 (US).(72) Inventor: WEBER, Beat, Theodor; Wiesenstrasse 4,
CH-4800 Zofingen (CH).(74) Agente: BARRETT, Rebecca, R.; Wyeth, Patent Law
Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-
0874 et al. (US).

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

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

Publicado:

- Con reporte de Búsqueda Internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

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

(54) Título: METODOS PARA LA PREPARACION DE O-DESMETILVENLAFAXINA

(57) Resumen: La presente invención proporciona un método eficiente para preparar O-desmetilvenlafaxina mediante la desmetilación de la venlafaxina con un anión tiolato.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 June 2003 (12.06.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/048104 A1

(51) International Patent Classification: C07C 213/00, 215/64

(21) International Application Number: PCT/US02/38403

(22) International Filing Date: 3 December 2002 (03.12.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/334,953 4 December 2001 (04.12.2001) US

(71) Applicant: WYETH [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874 (US).

(72) Inventor: WEBER, Beat, Theodor; Wiesenstrasse 4, CH-4800 Zofingen (CH).

(74) Agents: BARRETT, Rebecca, R.; Wyeth, Patent Law Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874 et al. (US).

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

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

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



WO 03/048104 A1

(54) Title: METHODS FOR PREPARING O-DESMETHYLVENLAFAXINE

(57) Abstract: The present invention provides an efficient method of making O-desmethylvenlafaxine by demethylating venlafaxine with a thiolate anion.

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de O-desmetilvenlafaxina que comprende la desmetilación de venlafaxina con un alcano de alto peso molecular, arilalquilo o anión tiolato de areno en un solvente hidroxílico o etéreo, o mezcla de estos.
2. Un método según la reivindicación 1 que se lleva a cabo en alcohol, etilen glicol, éter o etilen glicol, o una mezcla de estos.
3. Un método según la reivindicación 1 en el cual el solvente es monoetil éter de etilen glicol, tri-etilen glicol, dimetil éter o propilen glicol.
4. Un método según la reivindicación 1 en el cual el solvente es polietilen glicol 400.
5. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde la reacción se lleva a cabo de aproximadamente 150 °C a aproximadamente 220 °C.
6. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde la reacción se lleva a cabo de aproximadamente 170 °C a aproximadamente 220 °C.
7. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde la reacción se lleva a cabo de aproximadamente 180 °C a aproximadamente 200 °C.

8. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde la reacción se lleva a cabo de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 horas.

9. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde el anión tiolato es un anión tiolato de alcano de cadena lineal o ramificada que tiene de 8 a 20 átomos de carbono.

10. Un método según la reivindicación 9 en donde el anión tiolato de alcano es dodecano-tiolato.

11. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde el tiol es un anión tiolato de areno que tiene de 6 a 10 átomos de carbono.

12. Un método según la reivindicación 11 en donde el anión tiolato de areno es benceno-tiolato.

13. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en donde el anión tiolato es generado en presencia de un alcóxido.

14. Un método según la reivindicación 13 en donde el alcóxido es metóxido.

15. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 que es realizado en un exceso estequiométrico de tiolato: venlafaxina hasta de 3.0:1.

16. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en el cual la relación molar de tiolato: venlafaxina es de aproximadamente 1.15:1 a 2.5:1.

17. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 que adicionalmente comprende la neutralización del producto en el punto isoeléctrico en presencia de un alcohol que contiene un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono.

18. Un método según la reivindicación 18 en donde el alcohol es isopropanol.

19. Un método según la reivindicación 18 o reivindicación 19 en el cual la mezcla de reacción es enfriada de entre aproximadamente 65 °C y aproximadamente 75°C antes de adicionar el alcohol.

20. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20 en donde el punto isoeléctrico es de aproximadamente pH 9.5 a aproximadamente pH 10.

21. Un método para la preparación de O-desmetilvenlafaxina que comprende los pasos de demetilación de la venlafaxina con dodecil tiolato y polietilen glicol 400 en presencia de metilato de sodio en metanol, de aproximadamente 180 °C a aproximadamente 200 °C, durante aproximadamente 2 a aproximadamente 5 horas; y la neutralización del producto a pH de aproximadamente 9.5 en presencia de isopropanol.

CLAIMS

1. A method of preparing O-desmethylvenlafaxine which comprises demethylating venlafaxine with a high molecular weight alkane, arylalkyl or arene thiolate anion in a hydroxylic or ethereal solvent, or mixture thereof.
5
2. A method according to Claim 1 which is carried out in alcohol, ethylene glycol, ether of ethylene glycol, or mixture thereof.
- 10 3. A method according to Claim 1 in which the solvent is ethylene glycol monoethyl ether, tri-ethylene glycol, dimethyl ether or polyethylene glycol.
4. A method according to Claim 1 in which the solvent is polyethylene glycol 400.
- 15 5. A method according to any one of Claims 1 to 4 wherein the reaction is performed at about 150°C to about 220°C.
6. A method according to any one of Claims 1 to 4 wherein the reaction is performed at from about 170°C to about 220° C.
20
7. A method according to any one of Claims 1 to 4 wherein the reaction is performed at from about 180°C to about 200° C.
8. A method according to any one of Claims 1 to 8 wherein the reaction is carried out for about 2 to about 5 hours.
25
9. A method according to any one of Claims 1 to 8 wherein the thiolate anion is a straight or branched chain alkane thiolate anion having 8 to 20 carbon atoms.
- 30 10. A method according to Claim 9 wherein the alkane thiolate anion is dodecane-thiolate.
11. A method according to any one of Claims 1 to 8 wherein the thiol is an arene thiolate anion having from 6 to 10 carbon atoms.

12. A method according to Claim 11 wherein the arene thiolate anion is benzene-thiolate.
- 5 13. A method according to any one of Claims 1 to 12 wherein the thiolate anion is generated in the presence of an alkoxide.
14. A method according to Claim 13 wherein the alkoxide is methoxide.
- 10 15. A method according to any one of Claims 1 to 14 which is carried out in a stoichiometric excess of thiolate:venlafaxine up to about 3.0:1.
16. A method according to any one of Claims 1 to 14 in which the molar ratio of thiolate:venlafaxine is from about 1.15:1 to about 2.5:1.
- 15 17. A method according to any one of Claims 1 to 16 further comprising neutralizing the product to the isoelectric point in the presence of an alcohol comprising a straight or branched chain alkyl group of from 1 to 6 carbon atoms.
- 20 18. A method according to Claim 18 wherein the alcohol is isopropanol.
19. A method according to Claim 18 or Claim 19 in which the reaction mixture is cooled to between about 65°C and about 75°C before the an alcohol is added
- 25 20. A method according to any one of Claims 18 to 20 wherein the isoelectric point is from about pH9.5 to about pH10.
- 30 21. A method of preparing O-desmethylvenlafaxine which comprises the steps of demethylating venlafaxine with dodecyl thiolate and polyethylene glycol 400 in the presence of sodium methylate in methanol at about 180°C to about 200°C for about 2 to about 5 hours; and neutralizing the product to about pH 9.5 in the presence of isopropanol.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

21

Referencia Solicitantes o agentes AM100907	SI SE REQUIERE ACCION POSTERIOR	Ver Notificación de Transmisión de Informe de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)																								
Solicitud Internacional No. PCT/US 02/38403	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 03.12.2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 04.12.2001																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 C07C213/00																										
Solicitante WYETH																										
1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>4</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de _____ páginas.																										
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 5%;">I</td> <td style="width: 5%; text-align: center;">☒</td> <td>Bases del reporte</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>V</td> <td style="text-align: center;">☒</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>VI</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>VII</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>VIII</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			I	☒	Bases del reporte	II	☐	Prioridad	III	☐	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial	IV	☐	Falta de unidad de invención	V	☒	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación	VI	☐	Ciertos documentos citados	VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional	VIII	☐	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
I	☒	Bases del reporte																								
II	☐	Prioridad																								
III	☐	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial																								
IV	☐	Falta de unidad de invención																								
V	☒	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación																								
VI	☐	Ciertos documentos citados																								
VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
VIII	☐	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 24.06.2003	Fecha de terminación de este reporte 01.03.2004																									
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar European Patent Office D-80298 Munich Tel. No. +49 89 2399 -0 Tx:523656 epmu d Fax No. +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado Cooper, S Teléfono No. +49 89 2399-8323																									

Form PCT/IPEA/409 (portada) (Enero 2004)

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-5 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-21 como se presentaron originalmente

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

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

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

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

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
☐ las reivindicaciones, Nos.:
☐ los dibujos, Hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):
 (Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones	1-21
	No:	Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones	21
	No:	Reivindicaciones	1-20
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones	1-21
	No:	Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones

Ver hoja separada

SECCION V.

D1 = WO - A 076 955

- 1) La solicitud se refiere a un proceso para la O-desmetilación de venlafaxina con un alcano de peso molecular alto, arilalquil o arentiolato en un solvente hidroxílico o etéreo.
- 2) Las reivindicaciones están caracterizadas en lo que respecta a los ejemplos 4 y 6 de D1 en por lo menos el solvente; el término vago "alcano con peso molecular alto" no parece delimitar las especies de tiolato con respecto al tiolato de etano usado en D1.
- 3) Actualmente no hay disponibles comparaciones directas del proceso, conforme a las presentes reivindicaciones, con los procesos de los ejemplos 4 y 6 del D1. La selección de un solvente en particular (la única diferencia del proceso conforme a la presente reivindicación 1 sobre los procesos mencionados de D1) no es considerada como inventiva en ausencia de un efecto particular.
- 4) Otras reivindicaciones, tales como las reivindicaciones 6, 8 ó 9-12 difieren del D1 en características adicionales. Sin embargo, éstas son características que el químico orgánico podría variar rutinariamente y no se considera como un indicativo del paso inventivo en ausencia de un efecto mostrado que se pueda asociar con estas.
- 5) La Reivindicación 1 aparentemente incorpora todas las características que diferencian el presente ejemplo 1 de los ejemplos 4 y 6 de D1. Este ejemplo 1 proporciona un mejor rendimiento en crudo de O-desmetilvenlafaxina, que los ejemplos correspondientes del D1. Por lo tanto se puede considerar que la reivindicación 1 tiene paso inventivo.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

25

Applicant's or agent's file reference AM100807		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/116)	
International application No. PCT/US 02/38403	International filing date (day/month/year) 03.12.2002	Priority date (day/month/year) 04.12.2001	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07C213/00			
Applicant WYETH			
1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 24.08.2003		Date of completion of this report 01.03.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523655 apmu d Fax +49 89 2369 - 4445		Authorized Officer Cooper, S Telephone No. +49 89 2369-8323 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No. **PCT/US 02/38403****I. Basis of the report**

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

Description, Pages

1-5 as originally filed

Claims, Numbers

1-21 as originally filed

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

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

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

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

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

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

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No. **PCT/US 02/38403****V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Yes: Claims	1-21
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	21
	No: Claims	1-20
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-21
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

INTERNATIONAL PRELIMINARY

International application No. PCT/US02/38403

EXAMINATION REP RT - SEPARATE SHEET**Section V.****D1 = WO-A-0 076 955**

- 1). The application relates to a process for O-demethylation of venlafaxine with a high molecular weight alkane, arylalkyl or arene thiolate in a hydroxylic or ethereal solvent.
- 2). The claims are characterised with respect to examples 4 and 6 of D1 by at least the solvent; the vague term "high molecular weight alkane" is not seen as delimiting the thiolate species with respect to the ethane thiolate used in D1.
- 3). No direct comparisons of the process according to the present claims with the processes of examples 4 and 6 of D1 are currently available. The selection of a particular solvent (the only difference of the process according to present claim 1 over the mentioned processes of D1) is not seen as being inventive in the absence of a particular effect.
- 4). Other claims, such as claims 6, 8 or 9-12 differ from D1 in additional features. However, these are features which the organic chemist may routinely vary and are not seen as indicative of inventive step in the absence of an effect shown to be associated with them.
- 5). Claim 1 apparently incorporates all features which differentiate the present example 1 from examples 4 and 6 of D1. The present example 1 provides a better crude yield of O-desmethylvenlafaxine than the corresponding examples of D1. Claim 1 could thus be regarded as inventive.

Para: WILEMAN, DAVID F. WYETH Huntercombe Lane South Taplow, Maidenhead Berkshire, SL6 0PH GRANDE BRETAGNE		OPINION ESCRITA (PCT Regla 66)																									
Registro de referencia del solicitante o agente AM100907		Fecha de envío (día/mes/año) 05.08.2003																									
		RESPUESTA VENCE Dentro de 3 meses/días desde la fecha anterior de envío																									
Solicitud Internacional No. PCT/US02/38403	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 03.12.2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 04.12.2001																									
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC : C07C213/00																											
Solicitante WYETH																											
1. Esta opinión escrita la redacta <u>primero</u> (primero, etc.) la <i>Autoridad Examinadora Preliminar Internacional</i>. 2. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table><tr><td>I</td><td>☒</td><td>Bases de opinión</td></tr><tr><td>II</td><td>☐</td><td>Prioridad</td></tr><tr><td>III</td><td>☐</td><td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.</td></tr><tr><td>IV</td><td>☐</td><td>Falta de unidad de invención</td></tr><tr><td>V</td><td>☒</td><td>declaración razonada de según la regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad Industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.</td></tr><tr><td>VI</td><td>☐</td><td>Ciertos documentos citados</td></tr><tr><td>VII</td><td>☐</td><td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td></tr><tr><td>VIII</td><td>☐</td><td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td></tr></table> 3. El solicitante por el presente está invitado a contestar a esta opinión. ¿Cuándo? Ver el límite de tiempo indicado anteriormente. El solicitante puede, antes de la expiración del límite de tiempo, solicitar a esta Autoridad que otorgue una extensión, ver Regla 66.2(d). ¿Cómo? Presentando una respuesta escrita, acompañada de, cuando sea apropiado, de enmiendas, según Regla 66.3. Para el formulario y el idioma de las enmiendas, ver las Reglas 66.8 y 66.9 También Para una oportunidad adicional de presentar enmiendas, ver Regla 66.4. Para la obligación del examinador de considerar las enmiendas y/o argumentos, ver Norma 66.4bis. Para una comunicación informal con el examinador, ver Regla 66.6. Si no se registra una respuesta, el informe del examen preliminar internacional se establecerá según esta opinión. 4. La fecha final por medio de la cual se debe establecer el reporte del examen preliminar internacional según la Regla 69.2 es: 04.04.2004				I	☒	Bases de opinión	II	☐	Prioridad	III	☐	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.	IV	☐	Falta de unidad de invención	V	☒	declaración razonada de según la regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad Industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.	VI	☐	Ciertos documentos citados	VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional	VIII	☐	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
I	☒	Bases de opinión																									
II	☐	Prioridad																									
III	☐	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.																									
IV	☐	Falta de unidad de invención																									
V	☒	declaración razonada de según la regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad Industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.																									
VI	☐	Ciertos documentos citados																									
VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional																									
VIII	☐	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																									
Nombre y dirección de correo de IPEA European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx:523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465		Funcionario autorizado Cooper, S Funcionario Formal (inc. extensión de los límites) Roche, S Teléfono No.+49 89 2399-8031																									

OPINION ESCRITA**I. Bases de la Opinión**

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en esta opinión como "presentados originalmente"):

Descripción, Páginas:

1-5 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-21 como se presentaron originalmente

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

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

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

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

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, páginas

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

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

V. Afirmación razonada bajo la regla 66.2 (a) (ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones	1-21
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones	

2. Citas y Explicaciones

Ver hoja separada

Sección V

D1 = WO - A 076 955

- 1) El término "alcano con peso molecular alto" usado en la presente reivindicación 1 no parece delimitar los tiolatos usados actualmente sobre aquellos usados para el mismo propósito en los ejemplos 4 y 6 del D1. La única diferencia, entonces, entre el proceso conforme a la presente reivindicación 1 y los ejemplos 4 y 6 de D1 es el solvente usado para la reacción. Sin embargo, el solvente especificado actualmente no conduce a ninguna ventaja aparente. En ausencia de dicha ventaja (inesperada), la sustitución de un solvente de reacción por otro no se observa como implícito de una actividad inventiva.
- 2) Dado que el uso de aniones de tiolato para la preparación de O-desmetilvelafaxina de venlafaxina es conocido por el D1, no parecería posible, sobre la base de los datos presentados, fundamentar el paso inventivo en aniones de tiolato particulares usados, incluso si estos estuvieran completamente delimitados por el D1.

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

WILEMAN, David F.
WYETH
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
GRANDE BRETAGNE

RECEIVED

07 AUG 2003

PATENTS DEPT.

PCT

WRITTEN OPINION
(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year)

05.08.2003

Applicant's or agent's file reference
AM100907

REPLY DUE

within 3 month(s)
from the above date of mailing

International application No.
PCT/US02/38403

International filing date (day/month/year)
03.12.2002

Priority date (day/month/year)
04.12.2001

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07C213/00

Applicant
WYETH

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

2. This opinion contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4. For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis. For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 04.04.2004

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office
D-60298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523658 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Cooper, S

Formalities officer (incl. extension of time limits)

Roche, S

Telephone No. +49 89 2399-8031



WRITTEN OPINIONInternational application No. **PCT/US02/38403****I. Basis of the opinion**

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed"*):

Description, Pages

1-5 as originally filed

Claims, Numbers

1-21 as originally filed

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

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

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

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

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

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this opinion.)

6. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	
Inventive step (IS)	Claims	1-21
Industrial applicability (IA)	Claims	

2. Citations and explanations
see separate sheet

Section V.

D1 = WO-A-0 076 955

- 1). The term "high molecular weight alkane" used in the present claim 1 is not seen as delimiting the presently used thiolates over those used for the same purpose in examples 4 and 6 of D1. The only difference, then, between the process according to the present claim 1 and examples 4 and 6 of D1 is the solvent used for the reaction. The presently specified solvent does not, however, lead to any apparent advantage. In the absence of such an (unexpected) advantage, the substitution of one reaction solvent for another is not seen as involving inventive activity.
- 2). As the use of thiolate anions for the preparation of O-desmethyivenlafaxine from venlafaxine is known from D1, it would not, on the basis of the data presently on file, appear possible to base inventive step on the particular thiolate anions used, even if these were completely delimited over D1.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente Invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

METODOS PARA LA PREPARACION DE O-DESMETILVENLAFAXINA**RESUMEN- OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

La presente invención proporciona un método eficiente para preparar O-desmetilvenlafaxina mediante la desmetilación de la venlafaxina con un anión tiolato.

MÉTODOS PARA LA PREPARACION DE O-DESMETILVENLAFAXINA

Esta invención está relacionada con los métodos para la preparación de O-desmetilvenlafaxina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

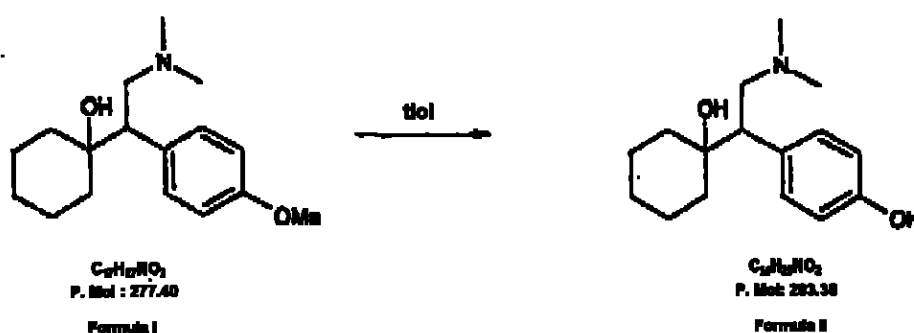
La O-desmetilvenlafaxina es el mayor metabolito de la venlafaxina. Los métodos para preparar O-desmetilvenlafaxina están descritos en la Patente Estadounidense No. 4,535,186. Este método usa grupos bloqueadores bencilo que conducen a rendimientos relativamente bajos.

También se describe un proceso para preparar O-desmetilvenlafaxina en WO 00/59851 en el cual, la venlafaxina se deja reaccionar con fosfuro de difenilo en THF (generado por la adición de n-butilo de litio en THF a difenilfosfina en THF por debajo de 0°C) a reflujo en un período durante la noche. Se reportó un rendimiento de 73.8%. Además, el método involucró los pasos de extracción incluyendo grandes volúmenes de solvente.

La presente invención provee un proceso para preparar O-desmetilvenlafaxina que es eficiente tanto en tiempo como en material.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

Según la presente invención, se provee un método para la preparación de O-desmetilvenlafaxina que comprende los pasos de desmetilación de un compuesto de Formula I para proveer un compuesto de Formula II según el Esquema I.



Esquema I

Como se describe en el Esquema I, el material de partida venlafaxina (Formula I), es desmetilado. La venlafaxina se puede preparar según los procedimientos conocidos en la técnica como los descritos en la Patente Estadounidense No. 4,535,186.

Según la presente invención, la desmetilación se lleva a cabo usando un alcano de alto peso molecular, areno o anión tiolato de arilalquilo, como los aniones tiolato de alcano lineal o ramificado que tiene de 8 a 20 átomos de carbono, aniones de tiolato areno mono o bicclico que tienen de 6 a 10 átomos de carbono, o aniones tiolato de arilalquilo bicclico que tienen de 7 a 12 átomos de carbono, en presencia de un solvente prótico o aprótico. Opcionalmente, puede estar presente una base como un alcóxido que contiene un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, para generar el anión tiolato.

Preferiblemente, el tiol alifático tiene de 10 a 20 átomos de carbono, y más preferiblemente el tiol alifático es dodecanetiol. El tiol aromático es preferiblemente bencenotiol. El anión tiolato de arilaquilo es preferiblemente α -toluenotiol o naftilmetanitiol.

Cuando está presente, el alcóxido es preferiblemente un alcóxido menor, e.g., de 1 a 6 átomos de carbono (e.g., metóxido, etóxido y similares) como metóxido de sodio (metilato de sodio, metanolato de sodio).

El solvente es preferiblemente un solvente hidroxílico o etéreo o mezclas de estos, y más preferiblemente un alcohol, etilenglicol o éter de etilen glicol. Los éteres de etilen glicol incluyen, pero no se limitan a, monoetil éter de etilen glicol, dimetil éter de trietilen glicol y polietilen glicol. Preferiblemente, el solvente es un éter o etilen glicol interte, polar de alto punto de ebullición, como polietilen glicol y, más preferiblemente PEG 400 (polietilen glicol que tiene un rango de peso molecular de aproximadamente 380-420).

La reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 150°C, a aproximadamente 220°C, más preferiblemente de aproximadamente 170°C a aproximadamente 220°C, y más preferiblemente, de aproximadamente 180°C a aproximadamente 200°C. Generalmente se permite que la reacción progrese hasta, idealmente, que permanezca no más del 1% de venlafaxina. En algunos aspectos de la invención, la reacción esta completa en aproximadamente 2 horas a aproximadamente 5 horas, y más preferiblemente de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3.5 horas.

El anión tiolato se puede preparar separadamente o *in situ*. En algunas realizaciones preferidas de la presente invención, la base de venlafaxina se disuelve en polietilen glicol 400 que contiene dodecanotiol y metilato de sodio como una solución en metanol a medida que la temperatura aumenta de aproximadamente 180°C a aproximadamente 200 °C, con agitación durante aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3.5 horas. En otras

realizaciones preferidas de la presente invención, la base venlafaxina se disuelve en polietilén glicol que contiene dodecanotiolato y agitación durante aproximadamente 2 a aproximadamente 3.5 horas, de aproximadamente 180 °C a aproximadamente 200 °C con agitación.

Convenientemente, el proceso se puede llevar a cabo en un exceso molar de tiolato, preferiblemente de relación molar de tiolato a venlafaxina de hasta 3.0:1, e.g., en el rango de aproximadamente 1.05:1 a aproximadamente 2.8:1, preferiblemente de aproximadamente 1.15:1 a aproximadamente 2.5:1.

Posteriormente, la mezcla de reacción puede ser enfriada entre aproximadamente 65°C y aproximadamente 75°C, y se puede agregar alcohol como un diluyente antes de la neutralización al punto isoeléctrico (pH de aproximadamente 9.5 a pH de aproximadamente 10.0), con un agente de neutralización adecuado como ácido clorhídrico. El medio alcohólico también puede ayudar a la cristalización del producto cuando se inicia la neutralización.

Preferiblemente, el alcohol comprende un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, como metanol, etanol, isopropanol, butanol, y similares, y mezclas de estos. En algunas realizaciones preferidas de la invención, el alcohol es isopropanol.

Los rendimientos de la presente invención son mayores de aproximadamente 75%, y generalmente de aproximadamente 85% a más de 90%.

Los siguientes Ejemplos son ilustrativos pero no significa que sean limitantes de la presente invención.

Ejemplo 1

Dodecanotiol (122 g), venlafaxina (111 g) y una solución metanólica de metanolato de sodio (30%, 90 g) y PEG 400 son calentados a 190 °C. El metanol es destilado y la solución es agitada 2 h a 190 °C. Luego la temperatura se disminuye, se agrega 2-propanol (450 g) y el pH es ajustado a 9.5 con HCl acuoso. El precipitado es recolectado mediante filtración de succión, y la torta es lavada con 2-propanol, tolueno, 2-propanol y agua. La O-desmetilvenlafaxina húmeda es secada *in vacuo*.

Rendimiento: 87 g.

¹H-NMR: (Gemini 200, Varian, 200 MHz) (DMSO-d₆) δ = 9.11 (s, br, 1H;OH), 6.98 (d, br, J = 8.4, 2H; arom.), 6.65 (d, br, J = 8.4, 2H; arom.), 5.32 (s, br, 1H;OH), 3.00 (dd, J = 12.3 y 8.5, 1H), 2.73 (dd, J = 8.5 y 6.3, 1H), 2.36 (dd, J = 12.3 y 6.3, 1H), 2.15 (s, 6H, 2 x Me), 1.7-0.8 (m, 10H, c-hex).

Ejemplo 2

La venlafaxina (5.6 g) y sal de sodio bencenotiol (6.9 g) fueron cargados a PEG 400 (25g). La mezcla de reacción se calienta a 160°C durante 5 horas. Luego la temperatura se disminuyó y se agregó agua (60 g). El pH es ajustado a 3.5 con H₃PO₄. Los sub-productos orgánicos son removidos mediante extracción con heptanos (25 g). El pH de la capa acuosa es luego ajustado a 9.5 con amoníaco acuoso. El precipitado es recolectado mediante filtración de succión, re-suspendido en agua (100 g), aislado mediante filtración de succión y secado *in vacuo*.

Rendimiento 1 g.

¹H-NMR: (Gemini 200, Varian, 200 MHz) (DMSO-d₆) δ = 9.11 (s, br, 1H;OH), 6.98 (d, br, J = 8.4, 2H; arom.), 6.65 (d, br, J = 8.4, 2H; arom.), 5.32 (s, br, 1H;OH), 3.00 (dd, J = 12.3 y 8.5, 1H), 2.73 (dd, J = 8.5 y 6.3, 1H), 2.36 (dd, J = 12.3 y 6.3, 1H), 2.15 (s, 6H, 2 x Me), 1.7-0.8 (m, 10H, c-hex).

Ejemplo 3

Dodecanotiol (69 g), venlafaxina (55 g) y una solución etanólica de etanolato de sodio (21%, 82 g) son cargados en un recipiente a presión. La temperatura es elevada a 150 °C y la mezcla de reacción es agitada por 2 días. Luego la temperatura es disminuida y la solución es filtrada. El pH del filtrado es ajustado a 9.5 con cloruro de hidrógeno acuoso. Los cristales con recolectados mediante filtración de succión. La torta es lavada con etanol y secada in vacuo.

Rendimiento: 42 g.

¹H-NMR: (Gemini 200, Varian, 200 MHz) (DMSO-d₆) δ = 9.11 (s, br, 1H;OH), 6.98 (d, br, J = 8.4, 2H; arom.), 6.65 (d, br, J = 8.4, 2H; arom.), 5.32 (s, br, 1H;OH), 3.00 (dd, J = 12.3 y 8.5, 1H), 2.73 (dd, J = 8.5 y 6.3, 1H), 2.36 (dd, J = 12.3 y 6.3, 1H), 2.15 (s, 6H, 2 x Me), 1.7-0.8 (m, 10H, c-hex).

Ejemplo 4

Paso a – Formación del reactivo dodecanotiolato de sodio.

Dodecanotiol (246 g) y metilato de sodio en metanol 30% (216 g) son cargados en un evaporador rotatorio. Se aplica vacío y el solvente es completamente abstraído usando una temperatura de baño de hasta 90°C.

El dodecanotiolato de sodio remanente (272 g) es usado sin purificación adicional en el paso siguiente.

Paso b – desmetilación

Una mezcla de dodecanotiolato de sodio (272 g), venlafaxina (256 g) y PEG 400 (185 g) se agitan 3 h a 190 °C. Luego la temperatura desciende, y se agrega 2-propanol (915 g), y luego el pH es ajustado a 9.5 con HCl acuoso. El precipitado es recolectado mediante filtración de succión, y la torta es lavada con 2-propanol y agua. El O-desmetilvenlafaxina es secado *in vacuo*.
Rendimiento: 200 g.

¹H-NMR: (Gemini 200, Varian, 200 MHz) (DMSO-d₆) δ = 9.11 (s, br, 1H;OH), 6.98 (d, br, J = 8.4, 2H; arom.), 6.65 (d, br, J = 8.4, 2H; arom.), 5.32 (s, br, 1H;OH), 3.00 (dd, J = 12.3 y 8.5, 1H), 2.73 (dd, J = 8.5 y 6.3, 1H), 2.36 (dd, J = 12.3 y 6.3, 1H), 2.15 (s, 6H, 2 x Me), 1.7-0.8 (m, 10H, c-hex).

REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de O-desmetilvenlafaxina que comprende la desmetilación de venlafaxina con un alcano de alto peso molecular, arilalquilo o anión tiolato de areno en un solvente hidroxílico o etéreo, o mezcla de estos.
2. Un método según la reivindicación 1 que se lleva a cabo en alcohol, etilen glicol, éter o etilen glicol, o una mezcla de estos.
3. Un método según la reivindicación 1 en el cual el solvente es monoetil éter de etilen glicol, tri-etilen glicol, dimetil éter o propilen glicol.
4. Un método según la reivindicación 1 en el cual el solvente es polietilen glicol 400.
5. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde la reacción se lleva a cabo de aproximadamente 150 °C a aproximadamente 220 °C.
6. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde la reacción se lleva a cabo de aproximadamente 170 °C a aproximadamente 220 °C.
7. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde la reacción se lleva a cabo de aproximadamente 180 °C a aproximadamente 200 °C.

8. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde la reacción se lleva a cabo de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 horas.

9. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde el anión tiolato es un anión tiolato de alcano de cadena lineal o ramificada que tiene de 8 a 20 átomos de carbono.

10. Un método según la reivindicación 9 en donde el anión tiolato de alcano es dodecano-tiolato.

11. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde el tiol es un anión tiolato de areno que tiene de 6 a 10 átomos de carbono.

12. Un método según la reivindicación 11 en donde el anión tiolato de areno es benceno-tiolato.

13. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en donde el anión tiolato es generado en presencia de un alcóxido.

14. Un método según la reivindicación 13 en donde el alcóxido es metóxido.

15. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 que es realizado en un exceso estequiométrico de tiolato: venlafaxina hasta de 3.0:1.

16. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en el cual la relación molar de tiolato: venlafaxina es de aproximadamente 1.15:1 a 2.5:1.

17. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 que adicionalmente comprende la neutralización del producto en el punto isoeléctrico en presencia de un alcohol que contiene un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono.

18. Un método según la reivindicación 17 en donde el alcohol es isopropanol.

19. Un método según la reivindicación 17 o reivindicación 18 en el cual la mezcla de reacción es enfriada de entre aproximadamente 65 °C y aproximadamente 75°C antes de adicionar el alcohol.

20. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 18 o 19 en donde el punto isoeléctrico es de aproximadamente pH 9.5 a aproximadamente pH 10.

21. Un método para la preparación de O-desmetilvenlafaxina que comprende los pasos de demetilación de la venlafaxina con dodecil tiolato y polietilen glicol 400 en presencia de metilato de sodio en metanol, de aproximadamente 180 °C a aproximadamente 200 °C, durante aproximadamente 2 a aproximadamente 5 horas; y la neutralización del producto a pH de aproximadamente 9.5 en presencia de isopropanol.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**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]4
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]1
- ◆ Descripción de la invención [X]4
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]2

COMPLETA [] INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

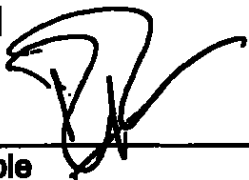
- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las 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
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor(a):
JOSE ANTONIO LLOREDA
apoderado
WYETH

Oficio N°

03124

ASUNTO:	Radicación N°	04-50957
	Solicitud Internacional	PCT/US02/38403
	Fecha inicio fase nacional	04/07/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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

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

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha, 02 JUL. 2004

202059

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia