

# PETITORIO



**SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO**  
Radicacion : 04088227 00000000 Folios: 48  
Fecha (AMD): 2004-09-07 16:16:05  
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

## 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: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

### IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

③

**REPRESENTANTE**  
**O APODERADO**

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,  
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 39.690.713 TP 53.215

④

**INVENTOR(ES)**  
(72)

Nombre: **FEIGELSON, Gregg, Brian; ZELDIS, Joseph y JIRKOVSKY, Ivo.**

Dirección: One Independence Lane, Monsey, NY 10952; 195 Long Clove Road,  
New City, NY 10956 y P.O. Box 1209, Waitsfield, VT 05673.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

### PCT (86)

⑤

Solicitud Internacional No. PCT/US03/07078

Fecha: 10/03/03

Publicación Internacional No. WO 03/078417 A1

Fecha: 25/09/03

**Título (54) "PROCESO PARA LA SINTETIZACION DE PIPERAZINAS N-ARILICAS QUIRALES"**

⑥

**Clasificación Internacional (51)** C07D 319/18

6G1K31/495

⑦

### Prioridad

⑧

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

12/03/02

(31) Número de Solicitud

60/363,431

⑨

**Comprobante de Pago No.** 04-64,974

**Fecha:** Agosto 18 de 2004

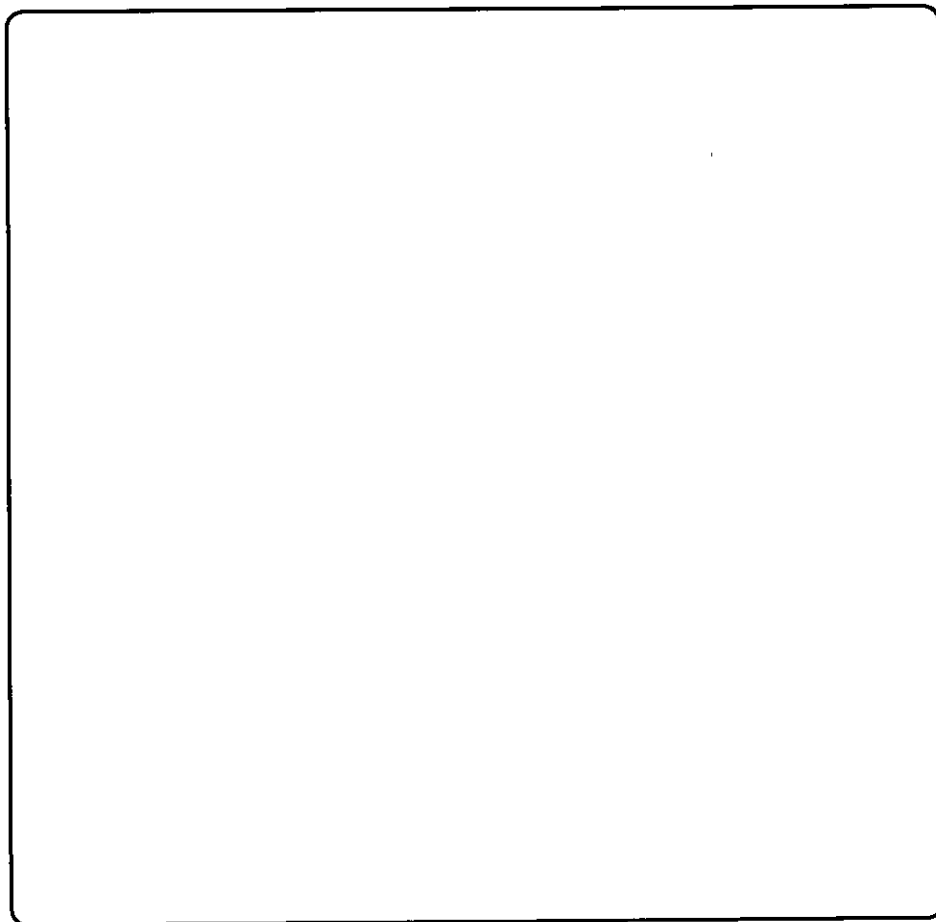
10

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.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicacion : 84088227 00000000 Folios: 48  
Fecha (AMD): 2004-09-07 16:16:05  
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 64,974  
FECHA : AGOSTO 18 DE 2004

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

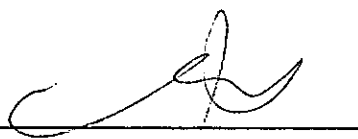
| DEPOSITANTE        | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|--------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| LLOREDA Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 28721311 | 18/08/2004 | 9,600,000.00 |

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

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|-------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES                         |                |
|       |             | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 422,000.00     |
|       |             | TOTAL :                             | \$ 422,000.00  |

SON: 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 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.

  
ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

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.

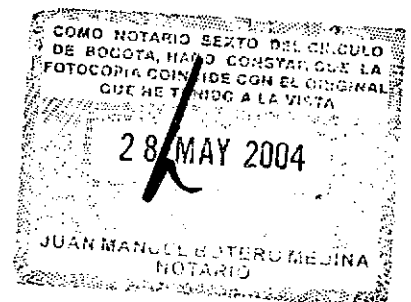
Hay un sello Notarial que dice:

MICHELLE L. KALBFELL

Notario Público, Estado de New Jersey

No. 2108903

La Comisión Expira el 25 de octubre de 2005



S

**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**

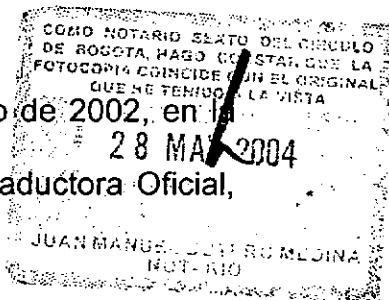
5. en TRENTON, NEW JERSEY
6. el día 10 de junio de 2002
7. por: John E McCormac, CPA; TESORERO DE NEW JERSEY
8. NO. A152470
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)

Hay un sello dorado.

**MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES**  
4 189417  
ANITA ESCOBAR  
CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESDE PENA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

**NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO**  
2002 JUL -4 P 12:01  
JEF. DE LEGALIZACIONES  
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 3 de julio de 2002, 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

6

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

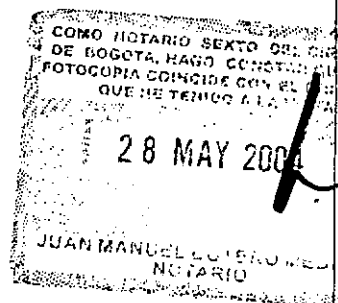
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:  
MICHELLE L KALBFELL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:  
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:  
MICHELLE L KALBFELL, NOTARY

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



*John E McCormac*



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 pie de tal poder, en nombre y en representación  
de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella;  
y que el objeto para el cual se confiere este  
instrumento está comprendido dentro del de la  
sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de  
incorporación firmados en 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 Delaware , 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 , United States of America; that the  
deponent is authorized by said Company to confer  
this power of attorney; that the seal affixed hereunto  
by the deponent in the name and on behalf of said  
Corporation is the corporate seal thereof; and that the  
purpose for which this instrument is granted is  
included within the corporate purposes of the  
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles  
of Incorporation of said Corporation executed at  
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 further 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.

28 MAY 2004

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 7<sup>th</sup> day of June 2002

  
William H. Calnan; Assistant Secretary  
NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

# REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.  
PCT/US03/07078

A. CLASIFICACION DE MATERIA  
IPC 7 C07D319/18 C07D405/12

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 C07D

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)

EPO- Interno, Datos CHEM ABS, Datos BEILSTEIN, Dato WPI

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

| Categoría ° | Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes                                                                                                                                                                                                                                      | Relevante a la reivindicación No. |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| A           | KAGAYAKI N. ET AL: "SINTESIS Y RELACION DE ESTRUCTURA-ACTIVIDAD DE DERIVADOS DE 4-(1,2-DIFENILETIL) PIPERAZINA 1-SUSTITUIDOS QUE TIENEN AGONISTAS Y NARCOTICOS Y ACTIVIDAD ANTAGONISTA"<br>J.MED.CHEM<br>vol. 30, 30 de marzo de 1987 (1987-03-30),<br>XP002249456<br>citado en la solicitud<br>ESQUEMA II<br>página 1782 | 1                                 |
| A           | US 6 127 357 A (CLIFFE IAN ANTHONY ET AL)<br>3 de octubre de 2000 (2000-10-03)<br>columna 5-columna 6<br>reivindicaciones<br>resumen                                                                                                                                                                                      | 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

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

29 de julio de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

12/08/2003

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

Stix-Malaun, E

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.  
PCT/US 03/07078

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

| Categoría ° | Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes                                                                                                                                                                                                          | Relevante a la reivindicación No. |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| A           | MARCHAIS, SANDRINE ET AL: "Síntesis cortas y eficientes de análogos de WAY-100635: nuevos y potentes antagonistas del receptor de 5-HT1A"<br>BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY (2001),<br>9 (3), 695-702,<br>XP002249457<br>resumen<br>ESQUEMA 2<br>página 697<br>ESQUEMAS 3 Y 4<br>página 698 | 1                                 |



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 03/07078

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07D319/18 C07D405/12

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 C07D

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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                            | Relevant to claim No. |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A          | KAGAYAKI N. ET AL: "SYNTHESIS AND STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP OF 1-SUBSTITUTED 4--(1,2-DIPHENYLETHYL)PIPERAZINE DERIVATIVES HAVING NARCOTIC AGONISTS AND ANTAGONIST ACTIVITY"<br>J.MED.CHEM,<br>vol. 30, 30 March 1987 (1987-03-30),<br>XP002249456<br>cited in the application<br>SCHEME II<br>page 1782 | 1                     |
| A          | US 6 127 357 A (CLIFFE IAN ANTHONY ET AL)<br>3 October 2000 (2000-10-03)<br>column 5 -column 6<br>claims<br>abstract<br>-/-                                                                                                                                                                                   | 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

29 July 2003

Date of mailing of the international search report

12/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer:

Stix-Malaun, E

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 03/07078

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                      | Relevant to claim No. |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A          | MARCHAIS, SANDRINE ET AL: "Short and efficient syntheses of analogues of WAY-100635: new and potent 5-HT1A receptor antagonists"<br>BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY (2001), 9(3), 695-702 ,<br>XP002249457<br>abstract<br>SCHEME 2<br>page 697<br>SCHEMES 3 AND 4<br>page 698<br>----- | 1                     |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/07078

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 6127357                                | A | 03-10-2000          | AT 115566 T                | 15-12-1994          |
|                                           |   |                     | AU 645681 B2               | 20-01-1994          |
|                                           |   |                     | AU 1524192 A               | 05-11-1992          |
|                                           |   |                     | BR 9201624 A               | 15-12-1992          |
|                                           |   |                     | CA 2067929 A1              | 03-11-1992          |
|                                           |   |                     | CN 1098098 A ,B            | 01-02-1995          |
|                                           |   |                     | CN 1206589 A ,B            | 03-02-1999          |
|                                           |   |                     | CS 9201344 A3              | 14-10-1992          |
|                                           |   |                     | DE 69200893 D1             | 26-01-1995          |
|                                           |   |                     | DE 69200893 T2             | 13-04-1995          |
|                                           |   |                     | DK 512755 T3               | 30-01-1995          |
|                                           |   |                     | EP 0512755 A2              | 11-11-1992          |
|                                           |   |                     | ES 2065133 T3              | 01-02-1995          |
|                                           |   |                     | FI 921942 A                | 03-11-1992          |
|                                           |   |                     | GB 2255337 A ,B            | 04-11-1992          |
|                                           |   |                     | HK 1003001 A1              | 30-09-1998          |
|                                           |   |                     | HU 61012 A2                | 30-11-1992          |
|                                           |   |                     | HU 211148 B3               | 30-10-1995          |
|                                           |   |                     | IE 921409 A1               | 04-11-1992          |
|                                           |   |                     | IL 101722 A                | 14-05-1996          |
|                                           |   |                     | JP 3095521 B2              | 03-10-2000          |
|                                           |   |                     | JP 5170743 A               | 09-07-1993          |
|                                           |   |                     | KR 203254 B1               | 15-06-1999          |
|                                           |   |                     | MX 9201991 A1              | 01-11-1992          |
|                                           |   |                     | SK 280133 B6               | 06-08-1999          |
|                                           |   |                     | RU 2193561 C2              | 27-11-2002          |
|                                           |   |                     | ZA 9203081 A               | 28-10-1993          |

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual  
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

25 de Septiembre de 2003 (25.09.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 03/078417 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>7</sup>: C07D 319/18, 405/12

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US03/07078

(22) Fecha de Registro Internacional: 10 de Marzo de 2003  
(10.03.2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:  
60/363,431 12 de marzo de 2002 (12.03.2002) US

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto Estados Unidos) **WYETH, UNA CORPORACION DEL ESTADO DE DELAWARE** [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874 (US).

(72) Inventor: e

(75) Inventor/Solicitante (para Estados Unidos unicamete): **FEIGELSON, Gregg, Brian** [US/US]; One Independence Lane, Monsey, NY 10952 (US). **ZELDIS, Joseph** [US/US]; 195 Long Clove Road, New City, NY 10956 (US). **JIRKOVSKY, Ivo** [CA/US]; P.O. Box 1209, Waitsfield, VT 05673 (US).

(74) Agente: **BARRETT, Rebecca, R.**; Wyeth, Departamento de Derecho de Patentes, 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, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

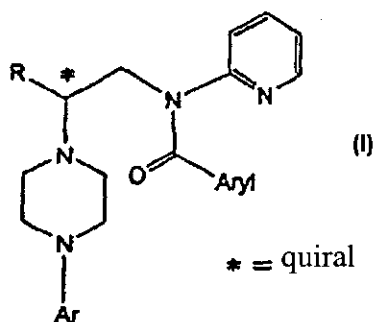
(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, 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 Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "PROCESO PARA LA SINTESIS DE PIPERAZINAS N-ARILICAS QUIRALES "



(57) Resumen: Un proceso para la preparación de Piperazinas N-arílicas con cadenas laterales quirales que tienen la estructura que se muestra en la fórmula abajo, y para la preparación de compuestos intermedios para las mismas: (Fórmula I). En este proceso, se introduce la quiralidad en el paso de formación del anillo de piperazina y la sustitución de 2-aminopiridilo se incorpora mediante desplazamiento. Las piperazinas N, N'-disustituidas resultantes actúan en el sistema nervioso central en los receptores de 5HT.

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
25 September 2003 (25.09.2003)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 03/078417 A1

(51) International Patent Classification<sup>7</sup>: C07D 319/18, 405/12

(21) International Application Number: PCT/US03/07078

(22) International Filing Date: 10 March 2003 (10.03.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/363,431 12 March 2002 (12.03.2002) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH, A CORPORATION OF THE STATE OF DELAWARE [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FEIGELSON, Gregg, Brian [US/US]; One Independence Lane, Monsey, NY 10952 (US). ZELDIS, Joseph [US/US]; 195 Long Clove Road, New City, NY 10956 (US). JIRKOVSKY, Ivo [CA/US]; P.O. Box 1209, Waitsfield, VT 05673 (US).

(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, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, 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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

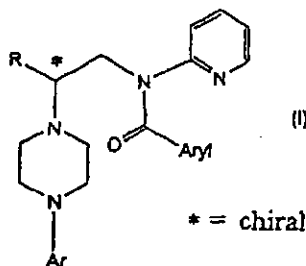
Published:

- 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 03/078417 A1

(54) Title: PROCESS FOR SYNTHESIZING CHIRAL N-ARYL PIPERAZINES



(57) Abstract: A process for formation of N-aryl piperazines with chiral side-chains having the structure shown in formula below, and for making intermediate compounds therefor: (Formula I). In this process, chirality is introduced at the piperazine ring formation step and 2-aminopyridyl substitution is incorporated via displacement. The resulting N,N'-disubstituted piperazines act on the central nervous system at 5HT receptors.

**TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES**  
**PCT**  
**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL**

17

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                   |                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Registro de referencia del solicitante o agente<br>AM100723                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>PARA FUTURAS ACCIONES</b> Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416) |                                                   |
| Solicitud Internacional No.<br>PCT/US 03/07078                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Fecha de registro internacional<br>(día/mes/año)<br>10.03.2003                                                                    | Fecha de prioridad<br>(día/mes/año)<br>12.03.2002 |
| Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7<br><br>C07D 319/18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                   |                                                   |
| Solicitante<br>WYETH et. al.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                   |                                                   |
| <p>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.</p> <p>2. Este REPORTE consta de un total de <u>5</u> páginas, incluyendo la carátula.</p> <p><input type="checkbox"/> 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).</p> <p style="text-align: center;">Estos anexos constan de un total de <u>      </u> páginas.</p>                                                                                                                         |                                                                                                                                   |                                                   |
| <p>3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:</p> <p>I    <input checked="" type="checkbox"/> Bases del Reporte</p> <p>II   <input type="checkbox"/> Prioridad</p> <p>III <input type="checkbox"/> No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.</p> <p>IV   <input type="checkbox"/> Falta de unidad de invención</p> <p>V    <input checked="" type="checkbox"/> Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.</p> <p>VI   <input type="checkbox"/> Ciertos documentos citados</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Ciertos defectos en la solicitud internacional</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</p> |                                                                                                                                   |                                                   |
| Fecha de presentación de la demanda<br>24.09.2003                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Fecha de terminación de este reporte<br>22.12.2003                                                                                |                                                   |
| Nombre y dirección de IPEA<br>European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d<br>Fax +49 89 2399-4465                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Funcionario autorizado<br><br>Stix-Malaun, E<br><br>Teléfono No.+49 89 2399-8057                                                  |                                                   |

Forma PCT/IPEA/409 (carátula) (Enero 1994)

**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:**

1-14 como se presentaron originalmente

**Reivindicaciones, Números.:**

1-9 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 | 1-9 |
|                               | No: | Reivindicaciones |     |
| Nivel inventivo (IS)          | Sí: | Reivindicaciones | 1-9 |
|                               | No: | Reivindicaciones |     |
| Aplicabilidad industrial (IA) | Sí: | Reivindicaciones | 1-9 |
|                               | No: | Reivindicaciones |     |

2. Citas y explicaciones

ver hoja separada

**V AFIRMACIÓN RAZONADA**

**1. TECNICA ANTERIOR**

Los documentos citados en el Reporte de Búsqueda Internacional

- D1: KAGAYAKI N. ET AL: 'SINTESIS Y ESTRUCTURA - RELACION DE ACTIVIDAD DE DERIVADOS DE 1-SUSTITUIDO 4-(1,2-DIFENILETIL)PIPERAZINA QUE TIENEN AGONISTAS NARCOTICOS Y ACTIVIDAD ANTAGONISTA' J. MED. CHEM, vol. 30, 30 de marzo de 1987 (1987-03-30), XP002249456 citado en la solicitud
- D2: US-A-6 127 357 (CLIFFE IAN ANTHONY ET AL) 3 de octubre de 2000 (2000-10-03)
- D3: MARCHAIS, SANDRINE ET AL: 'Síntesis corta y eficiente de análogos de WAY-100635: antagonistas receptores 5-HT1A nuevos y potentes' BIOORGANIC & MEDICAL CHEMISTRY (2001), 9(3), 695-702, XP002249457

han sido considerados para el procedimiento de examinación.

**2. NOVEDAD**

El proceso reivindicado presente parece ser novedoso. Ninguno de los documentos citados revela la secuencia/combinación reivindicada de los pasos del proceso (ver los párrafos a que se hace referencia en el ISR): En D2 y D3 la introducción de la amino quiral que contiene la cadena lateral es diferente. D1 revela piperidinas ópticamente activas con cadenas laterales de quiral a las que le falta la mitad de la amino en total (Artículo 33(2) PCT).

**3. NIVEL INVENTIVO**

El problema de la presente solicitud puede ser visto en la disposición de un proceso posterior para la preparación de N-aril-piperazinas.

La técnica anterior más cercana está representada por D2 y D3.

Como ya se ha establecido bajo el ítem 2 (novedad) los procesos de D2 y D3 difieren al menos en la introducción de la cadena lateral.

Ni de D2 o D3 solos o en combinación con otra técnica anterior citada la secuencia del proceso reivindicado presente es derivable. Por lo tanto, la solución reivindicada no es obvia para una persona experta.

El nivel inventivo puede ser reconocido (Artículo 33(3) PCT).

# PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

### INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

22

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                     |                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br><b>AM100723</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)                                                                                        |                                                     |
| International application No.<br><b>PCT/US 03/07078</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | International filing date (day/month/year)<br><b>10.03.2003</b>                                                                                                                                                     | Priority date (day/month/year)<br><b>12.03.2002</b> |
| International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC<br><b>C07D319/18</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                     |                                                     |
| Applicant<br><b>WYETH et al.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                     |                                                     |
| <p>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.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of    sheets.</p>                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                     |                                                     |
| <p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I    <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the opinion</li> <li>II   <input type="checkbox"/> Priority</li> <li>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</li> <li>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</li> <li>V   <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</li> <li>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</li> <li>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</li> <li>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                     |                                                     |
| Date of submission of the demand<br><br><b>24.09.2003</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Date of completion of this report<br><br><b>22.12.2003</b>                                                                                                                                                          |                                                     |
| Name and mailing address of the international preliminary examining authority:<br><br> European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d<br>Fax: +49 89 2399 - 4465                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Authorized Officer<br><br><b>Stix-Malaun, E</b><br><br>Telephone No. +49 89 2399-8057 <div style="text-align: right;">  </div> |                                                     |

23

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/US 03/07078

## 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

1-14 as originally filed

### Claims, Numbers

1-9 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:

24

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/07078**

**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 | 1-9 |
|                               | No: Claims  |     |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims | 1-9 |
|                               | No: Claims  |     |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | 1-9 |
|                               | No: Claims  |     |

**2. Citations and explanations**

**see separate sheet**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US03/07078

25

**V REASONED STATEMENT**

**1. PRIOR ART**

The documents cited in the International Search Report

- D1: KAGAYAKI N. ET AL: 'SYNTHESIS AND STRUCTURE-ACTIVITY  
RELATIONSHIP OF 1-SUBSTITUTED 4-(1,2-  
DIPHENYLETHYL)PIPERAZINE DERIVATIVES HAVING NARCOTIC  
AGONISTS AND ANTAGONIST ACTIVITY' J.MED.CHEM, vol. 30, 30 March  
1987 (1987-03-30), XP002249456 cited in the application
- D2: US-A-6 127 357 (CLIFFE IAN ANTHONY ET AL) 3 October 2000 (2000-10-  
03)
- D3: MARCHAIS, SANDRINE ET AL: 'Short and efficient syntheses of analogues  
of WAY-100635: new and potent 5-HT<sub>1A</sub> receptor antagonists'  
BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY (2001), 9(3), 695-702 ,  
XP002249457

have been considered for the examination procedure.

**2. NOVELTY**

The presently claimed process appears to be novel. None of the cited documents discloses the claimed sequence/combination of process steps (see for paragraphs referred to in the ISR): In D2 and D3 the introduction of the chiral amino containing side chain is different. D1 discloses optically active piperidines with chiral side chains which lack the amino moiety at all (Article 33(2) PCT).

**3. INVENTIVE STEP**

The problem of the present application may be seen in the provision of a further process for the preparation of N-aryl-piperazines.

The closest prior art is represented by D2 and D3.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

---

International application No. PCT/US03/07078

26

As already stated under item 2 (novelty) the processes of D2 and D3 differ at least in the introduction of the side chain.

Neither from D2 or D3 alone nor in combination with the other cited prior art the presently claimed process sequence is derivable. Therefore the claimed solution is not obvious for a skilled person.

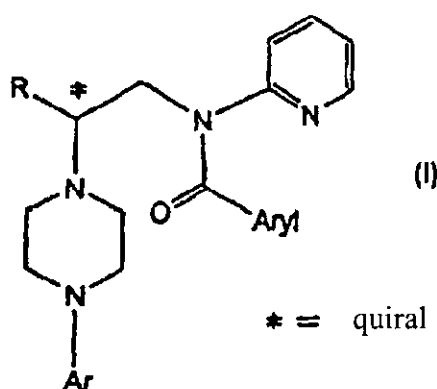
Inventive step can be acknowledged (Article 33(3) PCT).

# PROCESO PARA LA SINTETIZACIÓN DE PIPERAZINAS N-ARÍLICAS QUIRALES

## RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

Un proceso para la preparación de piperazinas N-arílicas con cadenas laterales quirales que tienen la estructura que se muestra en la fórmula abajo, y para la preparación de compuestos intermedios para las mismas; (Fórmula I). En este proceso, se introduce la quiralidad en el paso 10 de formación del anillo de piperazina y la sustitución de 2-aminopiridilo se incorpora mediante desplazamiento. Las piperazinas N, N'-disustituidas resultantes actúan en el sistema nervioso central en los receptores de 5HT.



## PROCESO PARA LA SINTETIZACIÓN DE PIPERAZINAS N-ARÍLICAS QUIRALES

5

### Campo del invento

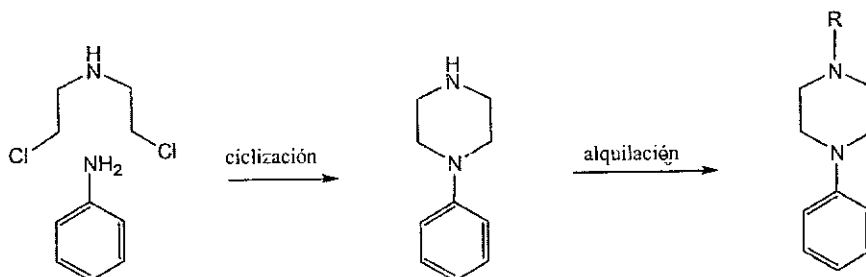
Este invento se relaciona con el campo de procesos para la síntesis de compuestos de piperazina N-arílica quiral sustituida para proporcionar compuestos que se conjugan con los receptores de 5HT en el sistema nervioso central, e intermedios de dichos compuestos.

10

### Antecedentes del invento

Algunas piperazinas N,N'-disustituidas, específicamente aquellas con sustitución N-arílica, actúan en el sistema nervioso central (p. ej., se conjugan con los receptores de 5HT). La revista *J. Med Chem.* (1995), 38(20), 4044-55 y JP 61152655 enseña el enfoque convencional a la sintetización del núcleo de la piperazina arílica, que involucra la reacción de anilinas con bis(dicloretil)amina. Las piperazinas resultantes se elaboran mediante alquilación del amina secundaria resultante.

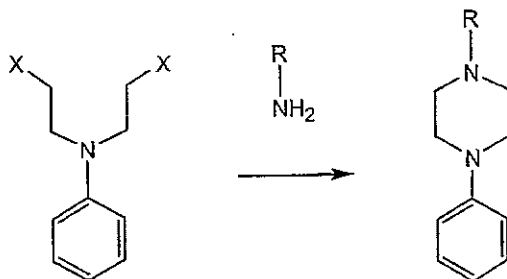
20



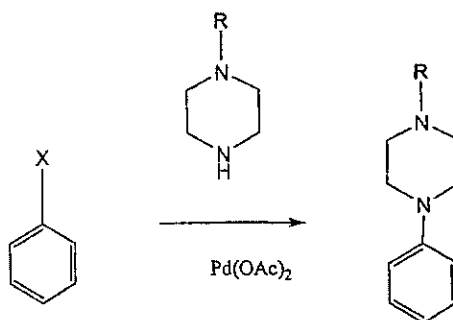
25

Una versión "invertida" de esta química también es posible. En este enfoque, un agente intermedio anilino tipo mostaza se reacciona con una alquilamina, según se muestra, por ejemplo, en *J. Labeled Compounds and RadioPharm.* (1986) Tomo XXIV, No. 4, 351. No obstante, la disponibilidad comercial del clorhidrato de bis(2-coloretil)amina en relación con la disponibilidad general de las mostazas anilinas hacen que este enfoque sea menos atractivo.

30



Las piperazinas arílicas asimétricas también se forman mediante el acoplamiento de piperazinas con triflatos o bromuros arílicos. *Tetrahedron Letters* (1988), 39, 2219 indica que los rendimientos de este proceso son muy dependientes de (aril)substratos y en general son bajos.



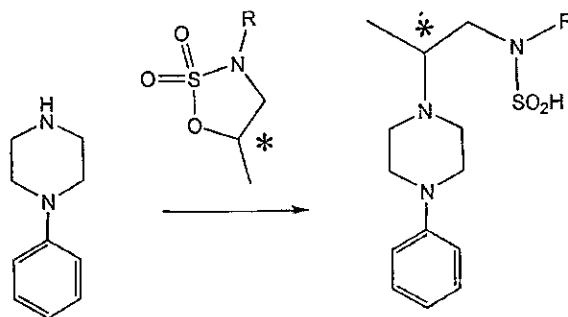
5

La formación de piperazinas que llevan un centro quiral directamente sobre nitrógeno es el enfoque del presente invento. Algunos métodos para la formación de N-piperazinas quirales ya se conocen. Un método conocido es la resolución de una mezcla racémica, que tiene la  
10 desventaja de desgastar la mitad del material.

Otro método conocido es el desplazamiento de un grupo saliente fijado a un centro quiral con una piperazina arílica. No obstante, la barrera al desplazamiento del grupo de intercalación obstaculizado es un problema. El aumento de la reactividad del grupo saliente crea otros problemas. JP 01125357 enseña que el bencil-(S)-bromopropionato reacciona con 1-  
15 bencilpiperazina para dar el producto de desplazamiento isomérico (R). Si bien activa el proceso de desplazamiento, el grupo carbonilo también aumenta la susceptibilidad del centro quiral adyacente hacia racemización bajo las condiciones de reacción.

WO 95/33743 informa de una alternativa que elimina el problema de racemización de la activación, al utilizar un sulfamato cíclico quiral como agente alquilante reactivo.

20



Si bien los sulfamatos cíclicos reaccionan sin dificultad con las piperazinas, la preparación del sulfamato en sí exige numerosos pasos. Por ejemplo, en el caso donde R = 2-piridilo se  
25 requieren cuatro pasos o transformaciones químicas individuales.

20

En *Acta Pol. Pharm.*, 56 (1), 41-47; 1999 se informa que los aminoácidos quirales reaccionan con N-metil-N,N-bis(2-cloroetano). La función del ácido carboxílico hace que el centro quiral sea susceptible a racemización durante la reacción y durante las manipulaciones sintéticas posteriores.

5 En otro enfoque, *J. Med Chem.* 30(10), 1779-87; 1987 informa que las bencilaminas quirales reaccionan con una diversidad de mostazas, tanto N-alquílicas como N-arílicas. Las aminas quirales empleadas se obtuvieron mediante resolución.

WO94/24115 enseña la reacción de aminas quirales  $\beta$ -alquil(y aril)oxi con las mostazas para formar compuestos de piperazina.

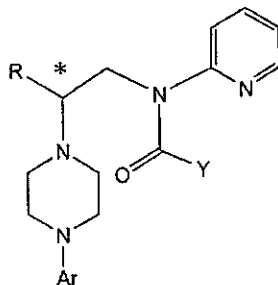
10 Hasta la fecha, la mayoría de las síntesis de piperazinas N-arílicas N' sustituidas involucra la preformación de la piperazina N-arílica seguida de alquilación sobre N'. Este enfoque es una manera eficiente de preparar muchos tipos de compuestos. No obstante, su factibilidad es limitada para la introducción de quiralidad  $\alpha$  al nitrógeno, ya que depende de agentes alquilantes quirales cuya preparación exige síntesis de múltiples pasos.

15

### Resumen del invento

El presente invento consiste en un proceso para la preparación de un compuesto con la fórmula

VII



VII

20

donde

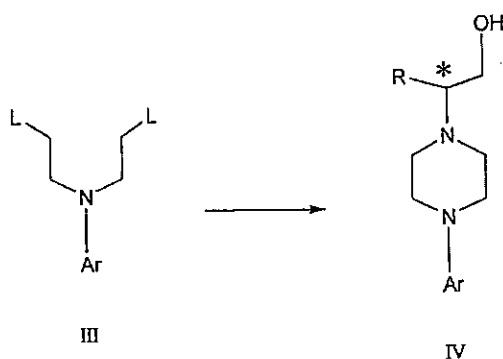
R es C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo,

Y es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquilo o C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cicloalcoxi, y

Ar es 2,3-dihidro-benzodioxin-5-ilo o fenilo, sustituido opcionalmente con hasta tres sustituyentes

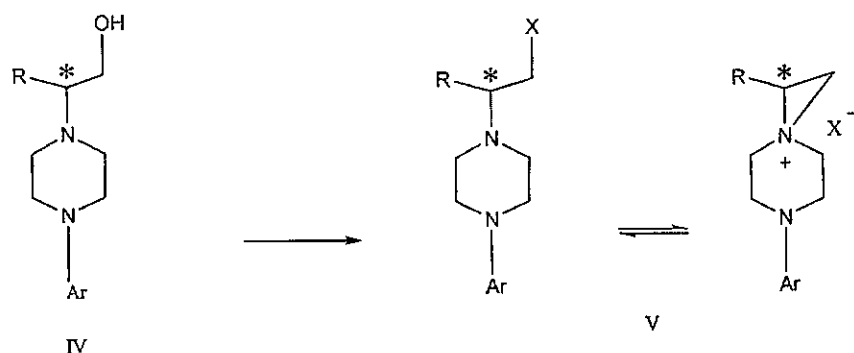
25 seleccionados independientemente de halógeno, metoxi, halometilo, dihalometilo y trihalometilo, cuyo proceso consiste en:

a) reaccionar un compuesto de la fórmula III con un 2-amino-1-(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)alcohol quiral en un disolvente aprótico polar para formar un compuesto de la fórmula IV



5 donde L representa un grupo saliente seleccionado de Cl, Br, mesilato y tosilato, y \* indica un centro quiral;

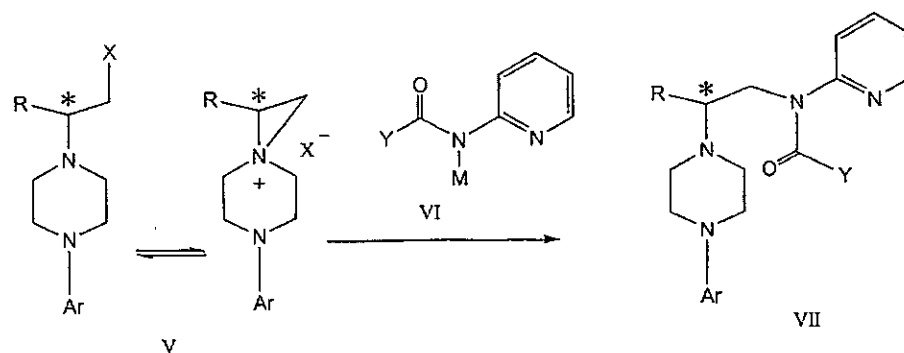
b) convertir el compuesto de la fórmula IV en un compuesto de la fórmula V



10

donde X es Cl, Br, triflato, tosilato o mesilato; y

c) tratar el compuesto de la fórmula V con un compuesto de la fórmula VI en un disolvente aprótico

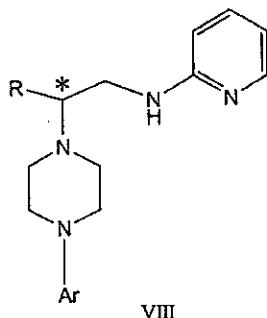


15

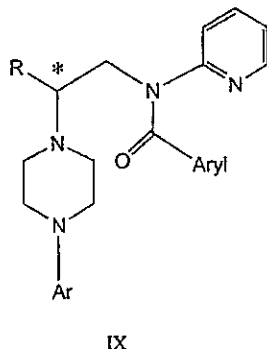
donde M es un metal alcalino (p. ej., Na, Li, K) e Y representa una mitad seleccionada del grupo integrado por C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquilo y C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cicloalcoxi.

Este invento consiste adicionalmente en un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula IX que consiste en los pasos (a), (b) y (c) que anteceden, además de los pasos de:

(d) tratar el compuesto de la fórmula VII con un ácido prótico para formar un  
5 compuesto de la fórmula VIII



y (e) tratar el compuesto de la fórmula VIII con un compuesto aroílico seleccionado de cloruro  
10 aroílico, bromuro aroílico y anhídrido aroílico, en presencia de una base, a fin de formar un  
compuesto de la  
fórmula IX



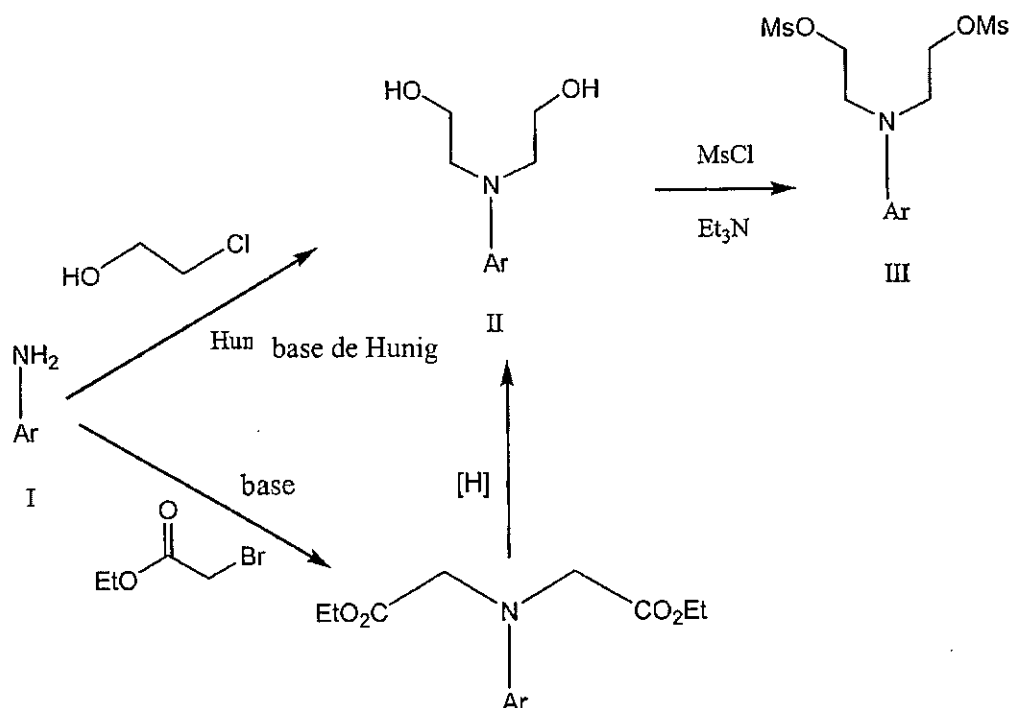
15

donde Arilo representa un grupo aromático C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> sustituido opcionalmente con hasta tres  
sustituyentes seleccionados independientemente del grupo integrado por átomos de halógeno,  
sustituyentes de alquilo, alcoxi, alcocarbonilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino,  
haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, nitrito y amido, cada uno de los cuales no tiene más de  
20 seis átomos de carbono.

#### Descripción detallada del invento

Una realización preferida del presente invento es un proceso para la preparación de  
piperazinas N-arílicas con cadenas laterales de N'-1-[benzoil(2-piridil)amino]-2-propano quiral,  
25 que se conjugan con el receptor de 5HT. Otra realización de este invento es un proceso para la  
preparación de compuestos intermedios de las mismas. En el proceso de este invento, la  
quiralidad se introduce en el paso de la formación del anillo de piperazina.

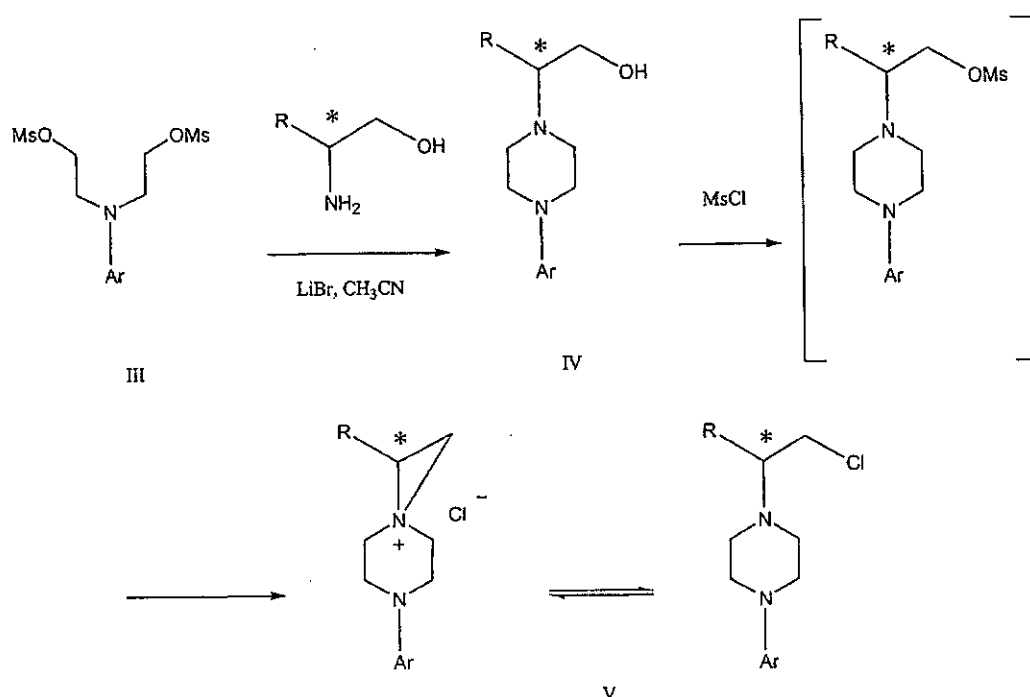
En una realización preferida de este invento, la síntesis comienza con la creación de un compuesto de dimesilato de la fórmula III, primero mediante la dialquilación de una anilina de la fórmula I con cloroetanol para formar el diol de la fórmula II. Alternativamente, el compuesto de diol de la fórmula II se prepara mediante la dialquilación de la anilina con un alquilhaloacetato, seguida de reducción. Los dos grupos hidroxilos se convierten convenientemente en grupos salientes apropiados, por ejemplo, grupos salientes de mesilato.



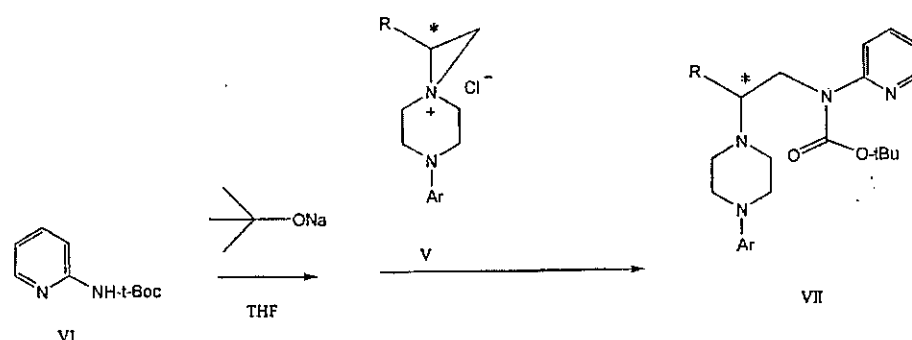
10

El dimesilato reacciona con un 2-amino-1-propanol quiral (alaninol) para dar la piperazina deseada. En otras realizaciones de este invento, el compuesto amínico quiral es 2-amino-1-butanol,

15 2-amino-1-pentanol o 2-amino-3-metil-1-butanol. Pueden usarse grupos salientes que no sean mesilato en la práctica de este invento, incluso el tosilato, cloro y bromo. La quiralidad del componente amínico se conserva en el proceso. El grupo de alcohol, que no requiere protección durante la ciclización, está listo para elaboración estructural adicional. Luego, el alcohol primario resultante se activa para desplazamiento mediante, por ejemplo, tratamiento con un cloruro o  
20 bromuro de metanosulfonilo. Se cree que esta reacción forma un mesilato que es un intermediario transitorio y resulta en un compuesto de la fórmula V.



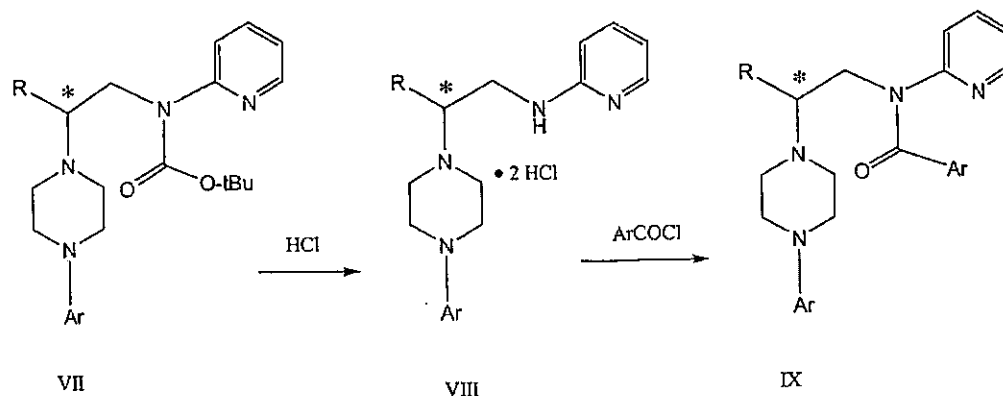
En una realización preferida de este invento, el compuesto de la fórmula V reacciona con el anión derivado de 2-(t-Boc)-aminopiridina para introducir una cadena lateral de 5 aminopiridilo y producir un compuesto de la fórmula VII.



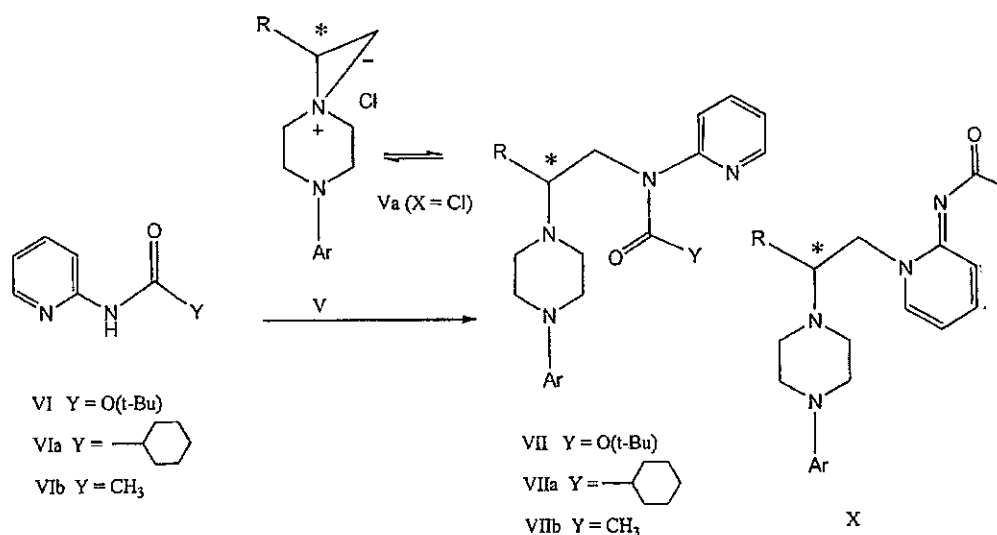
También queda dentro del alcance de este invento el uso de otros grupos en lugar del grupo terc-butoxi; los grupos apropiados incluyen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquilo y C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cicloalcoxi. Cuando este grupo es uno de los grupos cíclicos antes mencionados, uno o más de los átomos de carbono pueden estar fuera del anillo cíclico, por ejemplo, ciclohexilmetoxi o etilciclopentilo.

El compuesto de la fórmula VII puede reaccionarse adicionalmente para formar compuestos de las fórmulas VIII y IX. Preferiblemente, el grupo protector t-Boc se elimina con HCl/EtOH para formar el amina de la fórmula VIII como sal de HCl. La sal puede usarse directamente para la funcionalización del grupo NH libre. Si bien la realización ilustrada a continuación indica la acilación con cloruros

aróilicos, pueden usarse otros derivados acílicos en la práctica de este invento.



- 5 Debido a que la síntesis aquí contemplada incorpora la quiralidad durante el paso de formación de piperazina, lo único que se necesita es una amina quiral. Sorprendentemente, la reacción es muy eficiente incluso en presencia de un grupo hidroxilo libre cercano (p. ej., III, IV).



10

Luego, el grupo hidroxilo puede usarse como medio para introducir funcionalidad aminopiridílica mediante desplazamiento. No es evidente en apariencia ni en el arte anterior en qué medida las reacciones laterales descritas arriba pueden representar una amenaza a la utilidad de este desplazamiento. Mucho depende del reactivo alquilante específico. En WO9703982, una aminopiridina VIa, bajo condiciones no especificadas, puede reaccionarse con compuestos genéricos Va, donde X es un grupo saliente, para dar VIIa. En el curso del desarrollo de este invento, observamos que el anión de los compuestos alquilacíclicos (es decir, VIb), al reaccionarse con V (X = Cl) dio una cantidad

significativa (alrededor del 20%) de alquilación indeseada en el nitrógeno piridílico, formando el compuesto X. En una realización del presente invento, Y es un grupo alcoxi.

Este invento contempla la síntesis práctica de piperazinas N-arílicas, en la cual se introduce quiralidad en el paso de formación del anillo de piperazina, y la sustitución de 2-aminopiridilo se incorpora mediante desplazamiento.

El uso de t-Boc 2-aminopiridina, VI, según se describe en este invento, suprime significativamente la cantidad (< 7%) de subproducto analógico formado, aumentando la proporción del compuesto VII deseado. Según se muestra en la sección que antecede, el grupo protector t-Boc se elimina fácilmente y luego el amina libre puede acilarse.

En toda esta especificación y en las reivindicaciones anexas, excepto donde se indica de otra manera, los términos halógeno y halo se refieren a F, Cl y Br, y los términos alquilo, alcano, alcohol y alcoxi incluyen grupos alquilo de cadena recta y de cadena ramificada.

Se presentan los siguientes ejemplos a fin de ilustrar ciertas realizaciones del presente invento, pero no deben interpretarse como restrictivos del alcance de este invento.

#### Ejemplo 1

##### **2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-(2-hidroxi-etil)-amino]-etanol (II)**

Se mezcla 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilamina (31,1 g, 0,2 mol) con 2-cloroetanol (210 mL, 3,1 mol) y base de Hunigs (105 mL, 0,6 mol). La solución oscura resultante se calienta a 120° C y se revuelve a esta temperatura con vigilancia continua mediante CLAR. Después de 12,5 horas, la reacción se detiene. Se añade acetato de etilo (300 mL) y la solución se lava con salmuera diluida (1 x 250 mL) seguido de salmuera (2 x 75 mL). Se combinan todas las capas acuosas, se ajusta el pH a 7 con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y la solución se retrolava con acetato de etilo (2 x 100 mL). Luego, se combinan todas las capas orgánicas y se extraen con 2N HCl (3 x 150 mL). La solución acuosa resultante se neutraliza con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido a pH 7 y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 mL). La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub>, se concentra y se trata con tolueno (2 x 50 mL) para eliminar el cloroetanol residual. Se obtiene 39,6 g (80%) de producto crudo en forma de un aceite oscuro con una pureza de 94 área % (CL-EM). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,88-6,70 (m, 3H), 4,34-4,22 (m, 4H), 3,54 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 3,18 (t, J = 7,5Hz, 4H).

**Ejemplo 2****Ácido metanosulfónico 2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-  
(2-metanosulfoniloxi-etil)-amino]etiléster (III)**

A una solución de II (39,6 g, 0,165 mol) y trietilamina (69 mL, 0,5 mol) en cloruro de  
5 metileno (250 mL), enfriada a 5° C en un baño de hielo, se añade una solución de cloruro de  
mesilo (38 mL, 0,5 mol) en cloruro de metileno (50 mL). La adición se lleva a cabo sobre 0,5 horas a una  
temperatura que no excede 18° C. El baño de hielo se quita y la suspensión resultante se  
revuelve a temperatura ambiente durante 1 hora. En ese momento, la CCF y CLAR demostraron  
10 la desaparición del material inicial. La mezcla de reacción se lava con agua (1 x 150 mL) y una  
solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5% (1 x 150 mL), se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra para brindar  
III en forma de aceite rojo, rendimiento crudo 67,0 g (102%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,85 (m, 1H),  
6,63 (m, 2H), 4,28 (m, 8H), 3,55 (t, J = 7,5Hz, 4H), 2,97 (s, 6H).

15

**Ejemplo 3****2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]propan-1-ol (IV)**

Se mezclan dimesilato III (67,0 g, 0,17 mol), D-alaninol (14,0 g, 0,19 mol), bromuro de  
litio  
20 (31,0 g, 0,35 mol) y carbonato de potasio (74,8 g, 0,54 mol) con acetonitrilo (750 mL). La  
suspensión resultante se refluxe (82° C) durante 27 horas con vigilancia por CLAR. La mezcla de  
reacción se enfría, se filtra y el residuo insoluble se lava con acetonitrilo. El licor madre se  
concentra a un volumen pequeño, se filtra a través de 200 cm<sup>3</sup> de gel de sílice y se eluye con 1,5  
L de MeOH al 10% en EtOAc. Después de quitar el disolvente en un evaporador rotatorio, el  
25 residuo se disuelve de nuevo en EtOAc (200 mL). Esta solución se lava con agua (2 x 50 mL), se  
seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra para producir IV en forma de aceite dorado espeso que se  
cristaliza lentamente al dejarse en reposo; rendimiento 29,4 g (63%) y pureza 88,3 área % (CL-  
EM). Temperatura de fusión = 91 - 92° C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,78 (t, J = 7,5Hz, 1H), 6,55 (m, 2H),  
4,29 (m, 4H), 3,45 (dd, J = 11, 5Hz, 1H), 3,38 (t, J = 11Hz, 1H), 3,10 (br m, 4H), 2,86 (m, 3H),  
30 2,63 (m, 2H), 0,96 (d, J = 7,5Hz, 3H).

**Ejemplo 4****Cloruro de 6-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-1-metil-6-aza-3-azoniaspiro[2,5]octano (V)**

35 Se disuelven compuesto crudo IV (29,4 g, 0,106, mol) y trietilamina (16,2 mL, 0,116 mol)  
en CH<sub>2</sub>CL<sub>2</sub> (150 mL) y a esta solución se añade una solución de cloruro de mesilo (8,6 mL, 0,111  
mol)

en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) bajo enfriamiento a 5 a 15° C sobre un período de 0,5 horas. Se continúa el revolvimiento durante toda la noche a temperatura ambiente, resultando en una solución roja transparente. Esta solución se lava con agua (1 x 100 mL) y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso al 5% (1 x 100 mL). Las capas acuosas combinadas se retrolavaron con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 50 mL). Las capas orgánicas se secan con  $\text{MgSO}_4$  y se concentran para brindar V en forma de aceite rojo espeso, rendimiento 31,6 g (101%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,76 (t, J = 7,5Hz, 1H), 6,55 (m, 2H), 4,27 (m, 4H), 4,11 (m, 1H), 3,10 (m, 4H), 2,8-2,64 (m, 5H), 2,54 (dd, J = 7,5, 15Hz, 1H), 1,55 (d, 3H).

10

### Ejemplo 5

#### Éster terc-butílico de ácido carbámico {2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-piridin-2-il (VII)

Se mezclan t-Boc-2-aminopiridina (24,7 g, 0,127 mol) y t-butóxido de sodio (19,3 g, 0,2 mol) con THF (250 mL) y se revuelven durante 0,5 horas a temperatura ambiente. Se añade a la mezcla cloruro V (31,6 g, 0,106 mol) en THF (100 mL) seguido de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  sólido (23,4 g, 0,17 mol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo (68° C). Se revuelve bajo reflujo con vigilancia por CCF (EtOAc/hexano 3:2, v/v). El material inicial desaparece totalmente después de 97 horas. La mezcla de reacción se enfría, se diluye con EtOAc (400 mL), se lava con agua (3 x 150 mL) y salmuera (1 x 100 mL). Las capas acuosas se retroextraen con EtOAc (2 x 75 mL). La solución orgánica combinada se seca con  $\text{MgSO}_4$  y se concentra para brindar 49 g de aceite crudo que contiene (CL-EM) 67,9% de VII (rendimiento - 69%) y 10,8% de V.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,35 (m, 1H), 7,66-7,45 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 6,75 (t, J = 7,5Hz, 1H), 6,55 (br d, 1H), 6,4 (br d, 1H), 4,3-4,15 (m, 6H), 3,82 (dd, J = 7, 14Hz, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 0,94 (d, J = 7,5, 3H).

25

### Ejemplo 6

#### {2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-piridin-2-il-amina (VIII)

El compuesto VII en forma de aceite crudo (49,0 g, 0,106 mol) se disuelve en etanol (150 mL) y a esta solución se añade una solución de 1N HCl en etanol (212 mL). La solución resultante se refluje durante 18 horas, luego se concentra bajo vacío a un volumen pequeño (~100 mL) hasta que el producto comience a cristalizarse. Se añade éter (100 mL) lentamente a la pasta resultante, en alícuotas, y la mezcla se revuelve a temperatura ambiente durante 2 horas. Los cristales ligeramente grises se filtran y se lavan con una mezcla de etanol/éter (50:50) para brindar 22,2 g del compuesto VIII (49% sobre 3

pasos). La pureza se determina al 97,9% mediante CL-EM. Luego, este lote se recrystaliza de metanol (150 mL) y éter (200 mL) para producir 19,3 g de VIII con una pureza del 99%.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,01 (m, 2H), 7,30 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 7,08 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 6,82 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,63 (m, 2H), 4,30 (m, 4H), 4,10 (m, 1H), 3,80 – 2,90 (m, 9H), 1,55 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H). MP = 245 - 248° C.

### Ejemplo 7

#### **4-ciano-N-{2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida (IXa)**

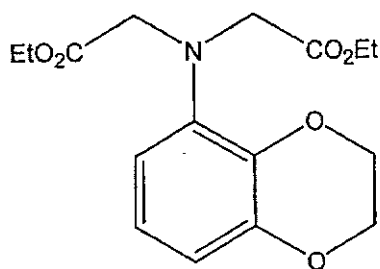
10

El compuesto VIII (18,7 g, 0,044 mol) se añade a una solución de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (21,2 g, 0,15 mol) en 75 mL de agua mezclada con 90 mL de EtOAc a 0 a 5° C. El sistema bifásico resultante se revolvió durante 0,5 horas hasta que todos los sólidos se habían disuelto. Luego, se añadió una solución de cloruro p-cianobenzoílico (8,0 g, 0,048 mol) en EtOAc (35 mL) sobre 15 minutos a 5 - 7° C. El baño de enfriamiento se quitó y la mezcla de reacción se revolvió durante 1 hora a temperatura ambiente. La conclusión de la reacción se estableció mediante CCF.

La capa orgánica se separó y se lavó con agua (1 x 50 mL) y salmuera (1 x 50 mL). Las capas acuosas combinadas se retrolavaron con EtOAc (1 x 60 mL). La solución EtOAc combinada se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y luego se reflujoó durante 0,5 horas con carbón Darco (20 g) y se filtró a través de Celite. El licor madre se diluyó con heptano (90 mL) y se redujo a pasta durante 2 horas con gel de sílice (20 g). Después de filtrar el gel de sílice, el filtrado se concentró para brindar base libre de IXa en forma de aceite espeso con una pureza CL del 94,5%.

Este aceite se disolvió en EtOAc (100 mL) y se trató con 37 mL de solución 1,2N HCl en EtOAc a 20-25° C. El hidrocloreto se precipitó en forma de sólido blanco, se recogió mediante filtración y se secó bajo vacío a 50° C para brindar IX con un rendimiento de 20,8 g (91% para este paso, 19,4% sobre los 7 pasos de I).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,59 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,66 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,53 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,03 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,66 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,30 (m, 5H), 3,90 (m, 1H), 3,72 (m, 4H), 3,61 (m, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 1,50 (d,  $J = 7$  Hz, 3H).

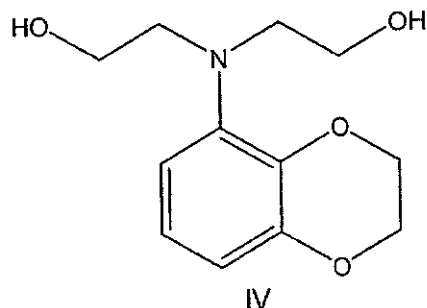
EJEMPLO 8: Alquilación de anilina de benzodioxano a diéster



5 Se calentó a reflujo una mezcla de anilina de benzodioxano (3,0 g, 20 mmol), bromoacetato de etilo (7,5 mL, 68 mmol), base de Hunig (12,5 mL, 72 mmol) y NaI (0,3 g, 2,0 mmol) en tolueno (30 mL). Después de 23 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (25 mL). Las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con tolueno (25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío para  
 10 brindar un rendimiento de 6,5 g (100%) del diéster en forma de aceite pardo.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,70 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,3 – 6,6 (m, 2H), 4,1 – 4,3 (m, 12H), 1,2 – 1,3 (m, 6H).

15

EJEMPLO 9: Reducción del diéster de benzodioxano a diol



Se enfrió una mezcla de diéster (24 g, 74,3 mmol), en THF (240 mL) a  $0-5^\circ\text{C}$  antes de añadir  
 20 lentamente paletas de LAH (9,9 g, 260 mmol) a la vez que se mantenía la temperatura de reacción por debajo de  $10^\circ\text{C}$ . Después de la adición de LAH, el baño de enfriamiento se quitó y el revolvimiento continuó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de 18 horas de revolvimiento, la mezcla de reacción se enfrió a  $0 \pm 5^\circ\text{C}$  en un baño de hielo seco/IPA. Se añadió lentamente agua  
 25 (10 mL) a la mezcla de reacción, seguida de hidróxido de sodio acuoso al 15% (10 mL) y agua (30 mL). La mezcla resultante se revolvió durante 30 minutos y luego se filtró. Los sólidos se lavaron con THF (100 mL).

El filtrado se lavó al vacío para brindar 14,5 g (81%) de diol de la fórmula IV en forma de aceite transparente espeso con una pureza de 98 área% (CL-EM).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,88 – 6,70 (m, 3H),

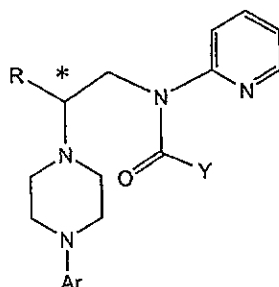
4,34 – 4,22 (m, 4H), 3,54 (t,  $J = 7,5\text{Hz}$ , 4H), 3,18 (t,  $J = 7,5\text{Hz}$ , 4H).

5

Las personas versadas en el arte percibirán múltiples variaciones del presente invento no ilustradas en este documento. Este invento no está limitado a las realizaciones ilustradas y descritas en este documento, sino que abarca toda la materia que queda dentro del alcance de las reivindicaciones anexas y equivalentes de las mismas.

**REIVINDICACIONES**

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula VII



VII

5

donde

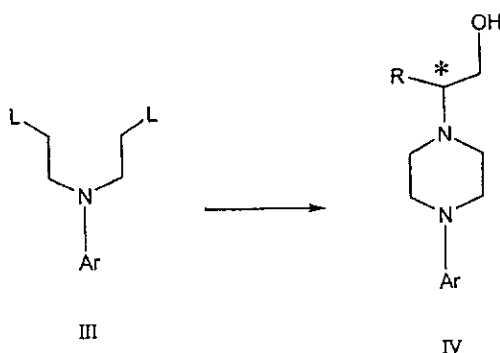
R es C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo,

Y representa una mitad seleccionada del grupo integrado por C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquilo y C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cicloalcoxi, y

Ar es 2,3-dihidro-benzodioxin-5-ilo o fenilo, sustituido opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, metoxi, halometilo, dihalometilo y trihalometilo, cuyo proceso consiste en los siguientes pasos:

- a) reaccionar un compuesto de la fórmula III con un 2-amino-1-(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)alcohol quiral en un disolvente aprótico polar para formar un compuesto de la fórmula IV

15



III

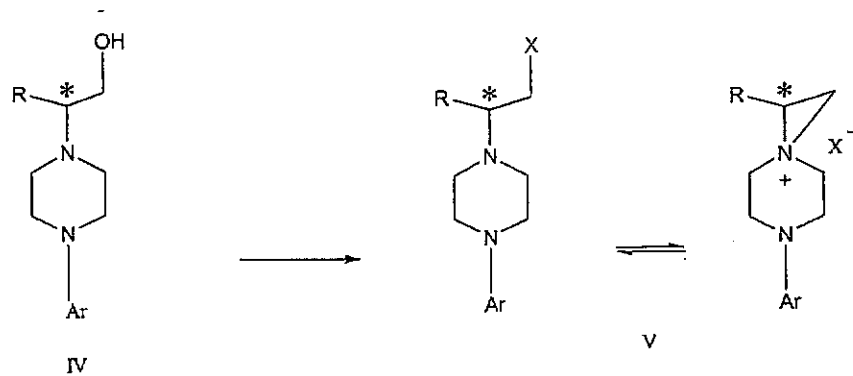
IV

donde L representa un grupo saliente seleccionado de Cl, Br, mesilato, triflato y tosilato, y

20

\* indica un centro quiral;

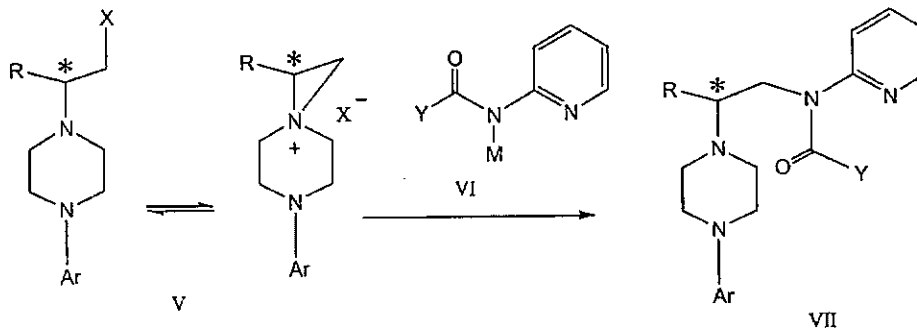
b) convertir el compuesto de la fórmula IV en un compuesto de la fórmula V



5

donde X es Cl, Br; y

c) tratar el compuesto de la fórmula V con un compuesto de la fórmula VI en un disolvente aprótico

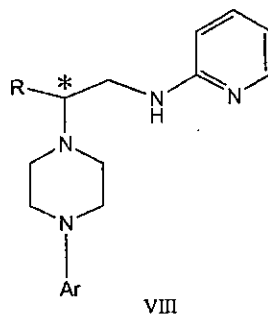


10

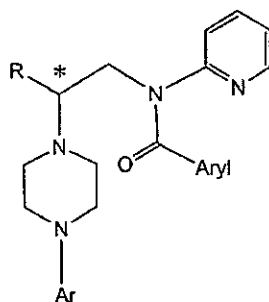
donde M es un metal alcalino.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que adicionalmente consiste en tratar el compuesto de la fórmula VII con un ácido prótico para formar el compuesto de la fórmula VIII

15



3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2 que consiste adicionalmente en tratar el compuesto de la fórmula VIII con un cloruro aroílico, bromuro aroílico o anhídrido aroílico en la presencia de una base para formar un compuesto de la fórmula IX



IX

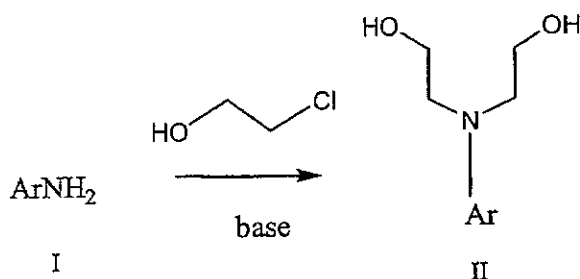
5

donde Arilo representa un grupo aromático  $C_6-C_{12}$  sustituido opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo integrado por átomos de halógeno, sustituyentes de alquilo, alcoxi, alcocarbonilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, 10 haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, nitrito y amido, cada uno de los cuales no tiene más de seis átomos de carbono.

4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 3, donde Arilo es 4-cianofenilo.

15 5. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el compuesto de la fórmula III se forma mediante

a) reaccionar un compuesto de la fórmula I con un 2-cloroetanol en presencia de una base de trietilamina para formar un compuesto de la fórmula II



20

y,

b) convertir el compuesto de la fórmula II en el compuesto de la fórmula III.

25 6. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde Y es un grupo  $C_1-C_6$  alcoxi.

7. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde Y es *terc*-butoxi.

8. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde Ar es 2,3-dihidro-benzodioxin-5-il.

9. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde el 2-amino-1-(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)alcohol es D-2-amino-1-propanol y R es metilo.

10

15

20

25

30

35

40

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] 30
- ◆ 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 [ ]

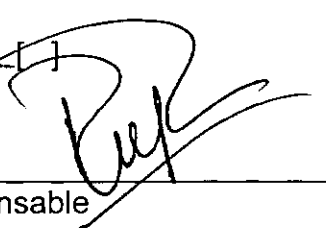
INCOMPLETA [ ]

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@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia



47  
**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

2020  
Bogotá, D.C.,

**Doctor:**  
ALICIA LLOREDA RICAURTE  
Apoderado  
WYETH

**Oficio N°** 65638

|                |                            |                  |
|----------------|----------------------------|------------------|
| <b>ASUNTO:</b> | Radicación N°              | 04-88227         |
|                | Solicitud internacional    | PCT/US2003/07078 |
|                | Fecha inicio fase nacional | 12/10/2004       |
|                | 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, 17 SET. 2004.