

U.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

10033

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

04-88228

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "PREPARACION DE ACIDO N1-(2'-PIRIDIL)-1,2-PROPANODIAMINO SULFEMICO
Y SU USO EN LA SINTESIS DE PIPERAZINAS BIOLÓGICAMENTE ACTIVAS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 213/76

71. SOLICITANTE WYETH

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

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P.53.215
Código 231

22. BOGOTÁ,D.C. -7 SET. 2004

S.S

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **WYETH**

Dirección: Five Giralda Farms, Madison,
NJ 07940-0874 Estados Unidos de América.
Nacionalidad o Domicilio: Madison,
Estado de New Jersey, Estados Unidos
De América.

Lugar de Constitución: Estado de
Delaware, Estados Unidos de América
Teléfono: 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.

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: **CHAN, Anita Wai-Yin; FEIGELSON, Gregg, Brian; ZELDIS, Joseph y JIRKOVSKY, Ivo.**

Dirección: 1600 Center Avenue, Apartment 6D, Fort Lee, NJ 07024; One
Independence Lane, Monsey, NY 10952; 195 Long Clove Road, New City, NY
10956; P.O. Box 1209, Waitsfield, VT 05673.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/007228

Fecha: 10-03-2003

Publicación Internacional No. WO 2003/078396 A1

Fecha: 25-09-2003

⑥

Título (54) **"PREPARACIÓN DE ÁCIDO N1-(2'-PIRIDIL)-1,2-PROPANODIAMINO SULFÁMICO Y SU USO EN LA SÍNTESIS DE PIPERAZINAS BIOLÓGICAMENTE ACTIVAS"**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 213/76 A61K 31/44

⑧

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

US

(32) Fecha

12-03-2002

(31) Número de Solicitud

60/363,457

⑨

Comprobante de Pago No. 04-68.811

Fecha: Septiembre 1 de 2004

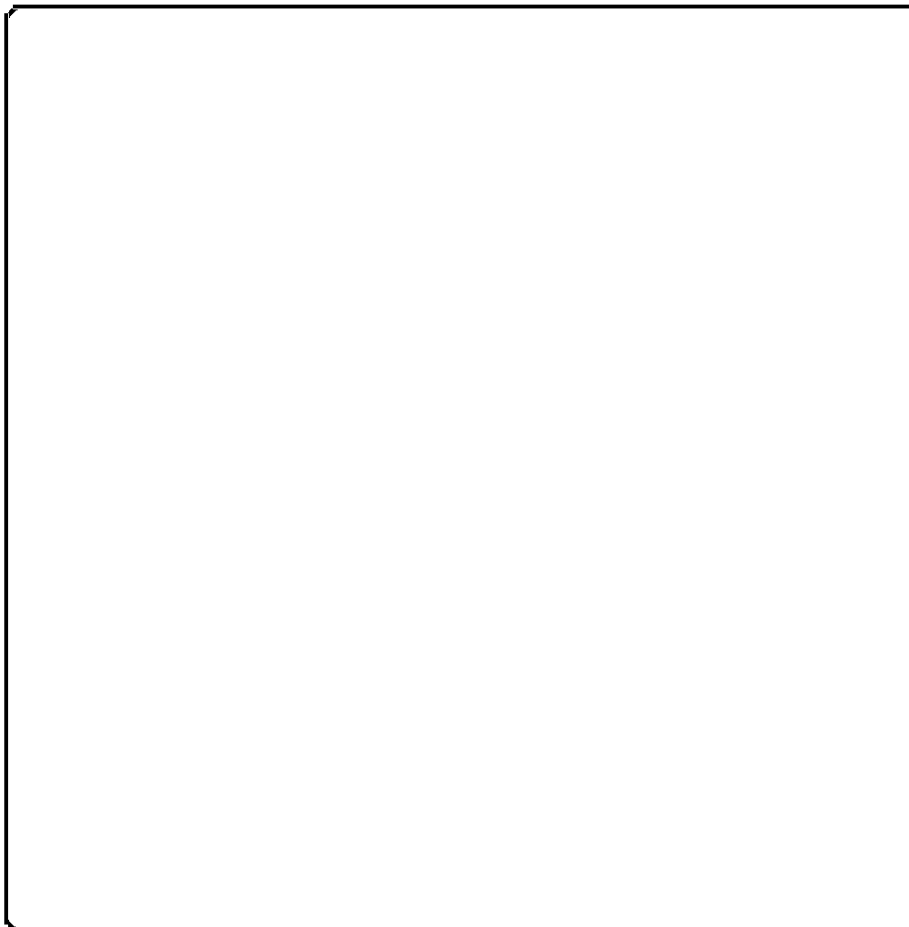
10

ANEXOS

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

NIT : 900174089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04088228 00000000
Fecha (AMD): 2004-09-07 16:17:06
Folios: 49
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 69,911
FECHA : SEPTIEMBRE 1 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	23721317	01/09/2004	9,600,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	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. _____

3

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 está 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.

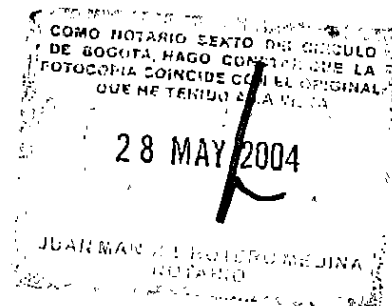
Hay un sello Notarial que dice:

MICHELLE L. KALBFELL

Notario Público, Estado de New Jersey

No. 2108903

La Comisión Expira el 25 de octubre de 2005



5

3. actuando como:
NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY

4. lleva el sello/estampilla de
MICHELLE L. KALBFELL, NOTARIO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

478917

Fita *La Oobor*

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESAPARECIDA
LAS FUNCIONES INDICADAS

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.

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

COMO HOYAS SEATO DEL DECULO
DE DOCTA, HAGO CONVIEN LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON LA ORIGINAL
QUE SE ENVIÓ A LA

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.

TRANSDUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

6

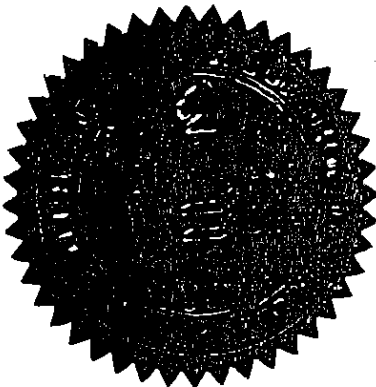
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

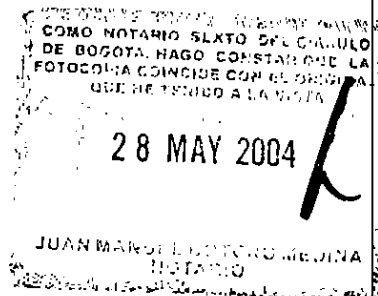
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE L KALBFELL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE L KALBFELL, NOTARY

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).

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).

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 periodo 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 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).

Dado y firmado

William H. Calnan; Secretario Asistente

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.

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.

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

Given and signed this

7th day of June 2002

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

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 creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE 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 2014

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

Given and signed this 7th day of June 2002


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

Folios 9, 10, 11 corresponden
a extracto para publicaciones, tarjeta de autor y
Tarjeta temática respectivamente

9

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/US 03/07228

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D213/76 C07D213/74 C07D213/75 C07D405/12 A61K31/44
A61P25/00

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 A61K A61P

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)

Dato CHEM ABS, Dati BEILSTEIN, EPO-Interno

C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 95 33725 A (WYETH JOHN & BROTHER LTD ; BRIGHTWELL CHRISTOPHER IAN (GB); SHEPHER) Diciembre 14, 1995 (1995-12-14) citado en la solicitud reivindicaciones 23, 27; ejemplos 4, 8 -----	1,9,12, 14
A	WO 97 03982 A (AMERICAN HOME PROD; FENSOME ANDREW (US); KELLY MICHAEL GERARD (US)) Febrero 6, 1997 (1997-02-06) citado en la solicitud página 8, línea 5 -página 9, línea 9; reivindicación 11 ----- -/--	1,9,12, 14

☒ 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

Julio 22 de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

04/08/2003

Nombre y dirección de correo de 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

Funcionario autorizado

Bosma, P

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Julio 1992)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/US 03/07228

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	Z ZUBOVICS ET AL.: "Síntesis y actividad antiarrítmica de las alquilenodiaminas N-arílicas" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. CHIMICA THERAPEUTICA, vol. 21, no. 5, 1986, páginas 370-378, XP002248531 EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS., FR ISSN: 0223-5234 Esquema 3 -----	1, 9, 12, 14
A	CIGNARELLA G ET AL: "2,6-DIALQUILPIPERAZINAS VII – SÍNTESIS DE N4-(2'-PIRIDIL)-2,6-DIMETILPIPERAZINA Y SEPARACIÓN DE SUS ISÓMEROS GEOMÉTRICOS" FARMACO, EDIZIONE SCIENTIFICA. SOCIETA CHIMICA ITALIANA, PAVIA, IT, vol. 31, no. FASC 3, 1976, páginas 194-200, XP001095753 ISSN: 0430-0920 citado en la solicitud el documento completo -----	1, 9, 12, 14
A	US 6 127 357 A (CLIFFE IAN ANTHONY ET AL) Octubre 3, 2000 (2000-10-03) citado en la solicitud reivindicaciones; ejemplos 13-16 -----	1, 9, 12, 14

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/07228

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	9533725	A	14-12-1995	AT	222238	T	15-08-2002
				AU	2622595	A	04-01-1996
				CA	2191874	A1	14-12-1995
				DE	69527787	D1	19-09-2002
				DE	69527787	T2	02-01-2003
				DK	763024	T3	02-12-2002
				EP	0763024	A1	19-03-1997
				ES	2180638	T3	16-02-2003
				WO	9533725	A1	14-12-1995
				IL	113966	A	13-08-2000
				JP	10504275	T	28-04-1998
				PT	763024	T	29-11-2002
				US	6175012	B1	16-01-2001
				US	6133449	A	17-10-2000
				US	6395902	B1	28-05-2002
				ZA	9504524	A	02-12-1996
WO	9703982	A	06-02-1997	AT	196294	T	15-09-2000
				AU	700546	B2	07-01-1999
				AU	6524996	A	18-02-1997
				BR	9609694	A	23-03-1999
				CN	1309127	A	22-08-2001
				CN	1190968	A,B	19-08-1998
				DE	69610316	D1	19-10-2000
				DE	69610316	T2	29-03-2001
				DK	839146	T3	20-11-2000
				EP	0839146	A1	06-05-1998
				ES	2150684	T3	01-12-2000
				WO	9703982	A1	06-02-1997
				GR	3034408	T3	29-12-2000
				HU	9802447	A2	30-08-1999
				IL	122981	A	28-01-2001
				JP	11509544	T	24-08-1999
				NZ	313231	A	30-03-2001
				PT	839146	T	29-12-2000
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

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/07228

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
US	6127357	A		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
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 03/07228

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D213/76 C07D213/74 C07D213/75 C07D405/12 A61K31/44
A61P25/00

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 A61K A61P

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)

CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 95 33725 A (WYETH JOHN & BROTHER LTD ;BRIGHTWELL CHRISTOPHER IAN (GB); SHEPHER) 14 December 1995 (1995-12-14) cited in the application claims 23,27; examples 4,8 ---	1,9,12, 14
A	WO 97 03982 A (AMERICAN HOME PROD ;FENSOME ANDREW (US); KELLY MICHAEL GERARD (US)) 6 February 1997 (1997-02-06) cited in the application page 8, line 5 -page 9, line 9; claim 11 --- -/--	1,9,12, 14

☒ 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

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 July 2003

Date of mailing of the international search report

04/08/2003

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) 340-3018

Authorized officer

Bosma, P

14

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Z. ZUBOVICS ET AL.: "Synthesis and antiarrhythmic activity of N-aryl alkylenediamines" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. CHIMICA THERAPEUTICA, vol. 21, no. 5, 1986, pages 370-378, XP002248531 EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS., FR ISSN: 0223-5234 Scheme 3	1,9,12, 14
A	CIGNARELLA G ET AL: "2,6-DIALKYLPIPERAZINES VII - SYNTHESIS OF N4-(2'-PYRIDYL)-2,6-DIMETHY LPIPERAZINE AND SEPARATION OF ITS GEOMETRICAL ISOMERS" FARMACO, EDIZIONE SCIENTIFICA, SOCIETA CHIMICA ITALIANA, PAVIA, IT, vol. 31, no. FASC 3, 1976, pages 194-200, XP001095753 ISSN: 0430-0920 cited in the application the whole document	1,9,12, 14
A	US 6 127 357 A (CLIFFE IAN ANTHONY ET AL) 3 October 2000 (2000-10-03) cited in the application claims; examples 13-16	1,9,12, 14

17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 03/07228

15

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9533725	A	14-12-1995	AT 222238 T	15-08-2002
			AU 2622595 A	04-01-1996
			CA 2191874 A1	14-12-1995
			DE 69527787 D1	19-09-2002
			DE 69527787 T2	02-01-2003
			DK 763024 T3	02-12-2002
			EP 0763024 A1	19-03-1997
			ES 2180638 T3	16-02-2003
			WO 9533725 A1	14-12-1995
			IL 113966 A	13-08-2000
			JP 10504275 T	28-04-1998
			PT 763024 T	29-11-2002
			US 6175012 B1	16-01-2001
			US 6133449 A	17-10-2000
			US 6395902 B1	28-05-2002
			ZA 9504524 A	02-12-1996
WO 9703982	A	06-02-1997	AT 196294 T	15-09-2000
			AU 700546 B2	07-01-1999
			AU 6524996 A	18-02-1997
			BR 9609694 A	23-03-1999
			CN 1309127 A	22-08-2001
			CN 1190968 A ,B	19-08-1998
			DE 69610316 D1	19-10-2000
			DE 69610316 T2	29-03-2001
			DK 839146 T3	20-11-2000
			EP 0839146 A1	06-05-1998
			ES 2150684 T3	01-12-2000
			WO 9703982 A1	06-02-1997
			GR 3034408 T3	29-12-2000
			HU 9802447 A2	30-08-1999
			IL 122981 A	28-01-2001
			JP 11509544 T	24-08-1999
			NZ 313231 A	30-03-2001
			PT 839146 T	29-12-2000
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

18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/07228

16

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6127357	A	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

19

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación
September 25 de 2003 (25.09.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2003/078396 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
213/74, 213/75, 405/12, A61K 31/44, A61P 25/00

C07D 213/76, (81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, 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.

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/US2003/007228

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

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/363,457 Marzo 12 de 2002 (12.03.2002) US

(84) Estados Designados (regionales): 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

(71) Solicitante: (para todos los estados designados excepto Estados Unidos de América) WYETH [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874 (US).

(48) Fecha de publicación de esta versión corregida:
29 de Enero de 2004

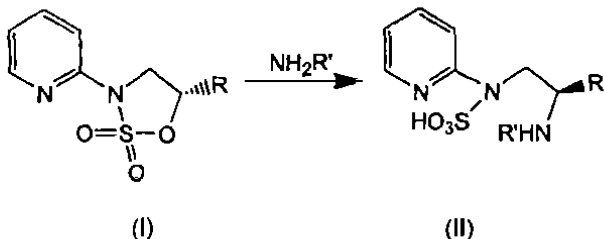
(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): CHAN, Anita Wai-Yin [CN/US]; 1600 Center Avenue, Apartment 6D, Fort Lee, NJ 07024 (US). FEIGELSON, Gregg, Brian [US/US]; One Independence Lane, Monsey, NY 10952 (US). ZELDIS, Joseph [US/US]; 195 Long Clove Road, New City, NY 10956 (US). JIRKOVSKY, Ivo [CA/US]; P.O. Box 1209, Waitsfield, VT 05673 (US)

(15) Información acerca de la corrección :
Ver Gaceta PCT No. 05/2004 de Enero 29 de 2004, Sección II

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.

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

(54) Título: "PREPARACIÓN DE ÁCIDO N1-(2'-PIRIDIL)-1,2-PROPANODIAMINO SULFÁMICO Y SU USO EN LA SÍNTESIS DE PIPERAZINAS BIOLÓGICAMENTE ACTIVAS"



(57) Resumen: Un proceso para la preparación de ácido N1-(2'-piridil)-1,2-alcanodiamino sulfámico de la fórmula (II) mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (I) con NH₂R', donde R y R', se definen en la descripción. El invento también incluye el compuesto de la fórmula (II) y los isómeros ópticos del mismo. El compuesto de la fórmula (II) es un agente intermedio útil para la preparación de derivados quirales de piperazina que son activos en el receptor de 5-HT_{1A}.

Wyeth SI
61100725

18

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2003/078396 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 213/76,
213/74, 213/75, 405/12, A61K 31/44, A61P 25/00

(21) International Application Number:
PCT/US2003/007228

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/363,457 12 March 2002 (12.03.2002) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHAN, Anita
Wai-Yin [CN/US]; 1600 Center Avenue, Apartment 6D,
Fort Lee, NJ 07024 (US). 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) Agent: BARRETT, Rebecca, R.; Wyeth, Patent Law De-
partment, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874
(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

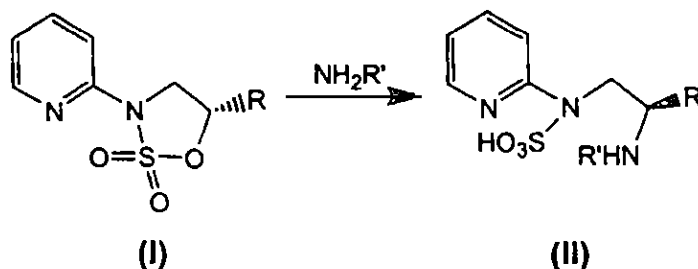
(48) Date of publication of this corrected version:
29 January 2004

(15) Information about Correction:
see PCT Gazette No. 05/2004 of 29 January 2004, Sec-
tion II

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

WO 2003/078396 A1

(54) Title: PREPARATION OF N1-(2'-PYRIDYL)-1,2-PROPANEDIAMINE SULFAMIC ACID AND ITS USE IN THE SYN-
THESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE PIPERAZINES



(57) Abstract: A process for making
an N1-(2'-pyridyl)-1,2-alkanediamine
sulfamic acid of formula (II) by reacting
a compound of formula (I) with NH₂R',
wherein R and R' are as defined in the
specification. The invention also includes
the compound of formula (II), and optical
isomers thereof. The compound of formula
(II) is an intermediate useful for making
chiral piperazine derivatives which are
active at the 5-HT_{1A} receptor.

21

19

2

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.	
2. Este REPORTE consta de un total de 5 páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de páginas.	
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 24.09.2003	Fecha de terminación de este reporte 05.12.2003
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office – P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk-Pays Bas Tel. +31 70 340- 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340-3016	Funcionario autorizado Bosma, P Teléfono No. +31 70 340-3665

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/US03/07228

I. Bases del Reporte

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

1-13 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-15 como se presentaron originalmente

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

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

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

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

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

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

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

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

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

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

V. Afirmación razonada bajo 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 1-15
No: Reivindicaciones
- Nivel inventivo (IS)

Sí: Reivindicaciones 1-15
No: Reivindicaciones
- Aplicabilidad industrial (IA)

Sí: Reivindicaciones 1-15
No: Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones
- Ver hoja separada

Re Item V

Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1 = Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. (1986), vol 21 (5), p 370-378

D2 = WO-A-95/33725 (Wyeth)

Novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

La materia objeto de la reivindicación independiente 1 se relaciona con un proceso para preparar un ácido N1-(2'piridil)-1,2-alcanediamina sulfámico de fórmula II partiendo de 2-(5-alquilo-1,2,3-oxatiazolidina-3-il-2,2-dioxido)-piridina quiral de fórmula I usando una amina primaria NH₂R'. Los compuestos II son útiles como intermediarios en la preparación de 1-arilo-4-[1-alquilo-2-(2-piridilamino)etil-piperazina de fórmula V, que son precursores de los agentes potentes enlazantes del receptor 5HT_{1A} de fórmula VI.

La reivindicación independiente 14 se relaciona con estos compuestos de fórmula II en sí.

Los compuestos II (reivindicación 14) y el proceso para prepararlos (reivindicación 1) no se han descrito en los documentos de la técnica disponibles y por lo tanto se consideran novedosos.

D1 revela un proceso para preparar un ácido N1-(2,6-dimetilfenil)-1,2-propanediamina sulfámico partiendo de 2,6-dimetil-3-(5-metil-1,2,3-oxatiazolidina-3-il-2,2-dioxido)-benceno usando una amina secundaria NHMe₂.

Debido a que el material de partida, los reactivos usados y los productos terminados de D1 son diferentes en una o más partes de las moléculas de los reactivos correspondientes usados actualmente se considera que D1 no le quita el nivel inventivo al proceso reivindicado de la reivindicación 1 y de los compuestos de la reivindicación 14.

El problema que hay que solucionar por medio de la presente solicitud es proporcionar un proceso alternativo para preparar productos V comenzando por 2-(5-alquilo-1,2,3-oxatiazolidina-3-il-2,2-dioxido)-piridina de fórmula I.

Este problema ha sido solucionado por medio de la presente solicitud por las siguientes razones: D2, que es considerado como el documento de la técnica anterior más cercano y que ha sido citado en la descripción, describe un proceso para preparar los productos de fórmula V usando 2-(5-alquilo-1,2,3-oxatiazolidina-3-il-2,2-dioxido)-piridina de fórmula I. Sin embargo, los productos finales quirales V se sintetizan por alquilación directa de 1-arilo-piperazina

correspondiente con 2-(5-metilo-1,2,3-oxatiazolidina-3-il-2,2-dioxido)-piridina de fórmula I enantioméricamente pura. El 1-arilo-piperazoma usado es preparado en un proceso de pasos múltiples anterior a la reacción anterior.

D1 no sugiere, ni ninguno de los otros documentos de la técnica anterior disponibles, la preparación de intermediarios II de los compuestos de partida I según se reivindican por medio de la reivindicación independiente 1, proceso que es considerado el paso clave en la preparación de los productos V.

La ventaja del presente proceso es el uso de un intermediario sólido, novedoso, fácil de aislar de fórmula II que ofrece un proceso alternativo para preparar las piperazonas ópticamente preferidas de fórmula V en un paso (último paso) de manera estereoselectiva y convergente.

La reivindicación independiente 9 se relaciona con el uso de compuestos novedosos e inventivos II en la preparación de intermediarios subsiguientes de fórmula III, que pueden convertirse en V.

La reivindicación independiente 12 se relaciona con el uso de compuestos novedosos e inventivos II en la preparación directamente de productos de fórmula V.

Por lo tanto, estas reivindicaciones independientes 9 y 12 también se consideran novedosas e inventivas.

CC: JULES PATENT COOPERATION TREATY

Docketed

US DE 2003

DEC 18 2003

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

Wileman, David Francis
WYETH PHARMACEUTICALS
Huntercombe Lane South
Taplow Maidenhead Berkshire
GRANDE BRETAGNE

RECEIVED

NS

SL6 OPH 08 DEC 2003

PATENTS DEPT.

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

05.12.2003

Applicant's or agent's file reference
AM100725

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US03/07228

International filing date (day/month/year)
10.03.2003

Priority date (day/month/year)
12.03.2002

Applicant
WYETH

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



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

Authorized Officer

Janzing, M

Tel. +31 70 340-4140



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference AM100725	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/US03/07228	International filing date (<i>day/month/year</i>) 10.03.2003	Priority date (<i>day/month/year</i>) 12.03.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D213/76		
Applicant WYETH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
- These annexes consist of a total of sheets.

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

Date of submission of the demand 24.09.2003	Date of completion of this report 05.12.2003
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized Officer Bosma, P Telephone No. +31 70 340-3665 

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/US03/07228

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

1-13 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 as originally filed

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

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

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

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

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

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

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

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/US03/07228

**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	1-15
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

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

Reference is made to the following documents:

D1=Eur. J.Med. Chem. Chim. Ther. (1986), vol 21 (5), p 370-378

D2=WO-A-95/33725 (Wyett)

Novelty, Inventive step and Industrial applicability

The subject matter of independent claim 1 relates to a process for preparing a N1-(2'-pyridyl)-1,2-alkanediamine sulfamic acid of formula II starting from the chiral 2-(5-alkyl-1,2,3-oxathiazolidin-3-yl-2,2-dioxide)-pyridine of formula I by using a primary amine $\text{NH}_2\text{R}'$. The compounds II are useful as intermediates in preparing 1-aryl-4-[1-alkyl-2-(2-pyridylamino)ethyl-piperazine of formula V, which are precursors for potent 5HT_{1A} receptor binding agents VI.

Independent claim 14 relates to these compounds per se of formula II.

The compounds II (claim 14) and the process for preparing them (claim 1) have not been described in the available prior art documents and are therefore considered to be novel.

D1 discloses a process for preparing a N1-(2,6-dimethylphenyl)-1,2-propanediamine sulfamic acid starting from the 2,6-dimethyl-3-(5-methyl-1,2,3-oxathiazolidin-3-yl-2,2-dioxide)-benzene by using a secondary amine NHMe_2 .

Because the starting material, the used reagents and the endproducts of D1 are different in one or more parts of the molecules from the presently used corresponding reagentia it is considered that D1 does not take away the inventiveness of the claimed process of claim 1 and of the compounds of claim 14.

The problem to be solved by the present application is to provide an alternative process for preparing products V starting from the 2-(5-alkyl-1,2,3-oxathiazolidin-3-yl-2,2-dioxide)-pyridine of formula I.

This problem has been solved by the present application for the following reasons:

D2, which is considered to be the closest prior art document, and which has been cited in the description, describes a process for preparing the products of formula V by using 2-(5-alkyl-1,2,3-oxathiazolidin-3-yl-2,2-dioxide)-pyridine of formula I. However the chiral endproducts V are synthesized by direct alkylation of the corresponding 1-aryl-

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US03/07228

piperazine with enantiomerically pure 2-(5-methyl-1,2,3-oxathiazolidin-3-yl-2,2-dioxide)-pyridine of formula I. The used 1-aryl-piperazine is prepared in a multi-step process prior to the above reaction.

D1 does not, nor any of the other available prior art documents, suggest the preparation of intermediates II from starting compounds I as claimed by the independent claim 1, which process is considered to be the key step in the preparation of products V.

The advantage of the present processes is the use of a novel, easy to isolate solid intermediate of formula II offering an alternative process for preparing the optically preferred piperazines of formula V in a one-step (last step), stereoselective and convergent manner.

Independent claim 9 relates to the use of the novel and inventive compounds II in preparing the subsequent intermediates of formula III, which can be converted to V. Independent claim 12 relates to the use of the novel and inventive compounds II in preparing directly the products of formula V.

Therefore these independent claims 9 and 12 are considered to be also new and inventive.

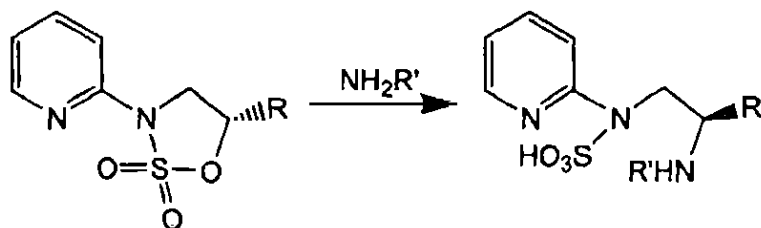
**PREPARACIÓN DE ÁCIDO N1-(2'-PIRIDIL)-1,2-PROPANODIAMINO SULFÁMICO
Y SU USO EN LA SÍNTESIS DE PIPERAZINAS BIOLÓGICAMENTE ACTIVAS**

5

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Un proceso para la preparación de ácido N1-(2'-piridil)-1,2-alcanodiamino sulfámico de la fórmula (II) mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (I)

10



15

con $\text{NH}_2\text{R}'$, donde R y R' , se definen en la descripción. El invento también incluye el compuesto de la fórmula (II) y los isómeros ópticos del mismo. El compuesto de la fórmula (II) es un agente intermedio útil para la preparación de derivados quirales de piperazina que son activos en el receptor de 5-HT_{1A} .

20

25

30

35

**PREPARACIÓN DE ÁCIDO N1-(2'-PIRIDIL)-1,2-PROPANODIAMINO SULFÁMICO
Y SU USO EN LA SÍNTESIS DE PIPERAZINAS BIOLÓGICAMENTE ACTIVAS**

5

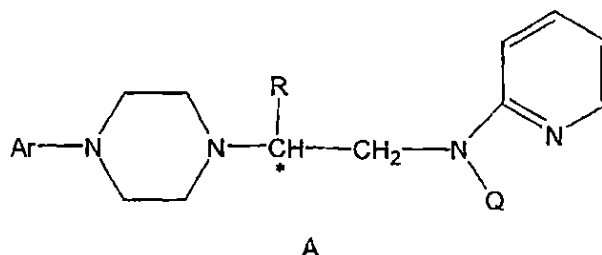
CAMPO DEL INVENTO

Este invento se relaciona con el campo de procesos para la preparación de piperazinas N-arílicas y los intermedios de las mismas.

ANTECEDENTES DEL INVENTO

10

Las piperazinas de la fórmula A



15

donde R es un alquilo más bajo, Ar es un arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido y Q es un hidrógeno, CO-alquilo-(más bajo), CO-cicloalquilo o CO-arilo y * indica un centro quiral, son potentes agentes de conjugación del receptor de 5HT_{1A}. La Patente de EE.UU., 6,127,357 enseña dichos derivados de piperazinas que son útiles en el tratamiento de trastornos del Sistema Nervioso Central (SNC). Los enantiómeros de dichas piperazinas pueden exhibir diferentes capacidades de conjugación con los receptores de 5HT_{1A}. En consecuencia, su potencia, selectividad y efectos metabólicos podrán ser distintos. WO 9703982 enseña que ciertos enantiómeros de tales piperazinas exhiben una mejor afinidad de conjugación con 5HT_{1A} y biodisponibilidad. En consecuencia, es deseable un proceso alternativo eficiente, operativamente fácil, económico y seguro para la preparación de las piperazinas ópticamente preferidas.

20

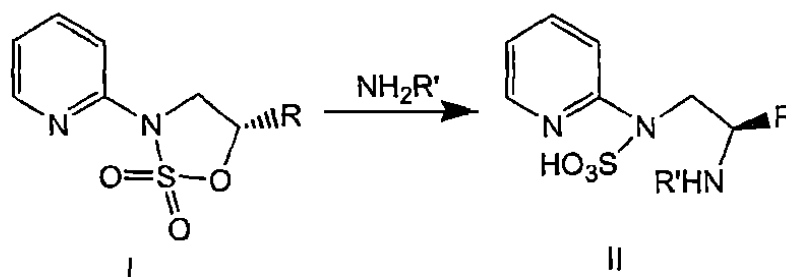
WO 9533725 enseña un método para la síntesis de algunas piperazinas quirales de la fórmula A mediante la alquilación de la 1-aril-piperazina correspondiente con 2-(5-metil-2,2-dióxido-1,2,3-oxatiazolidin-3-il)piridina enantioméricamente pura. Asimismo, WO 9533725 enseña aperturas de anillo nucleofílico de los sulfamidatos con 1-aril-piperazina y de L. T. Boulton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1999, 1421-1429 se conoce la apertura con varias aminas primarias y secundarias.

25

WO 97/37655 y Cignarella y Colab., *Farmaco Ed. Sci.*; 31: 1976; 194, 196, analiza la preparación y reacción de N1-(2'piridil)-1,2-propano-diamina.

RESUMEN DEL INVENTO

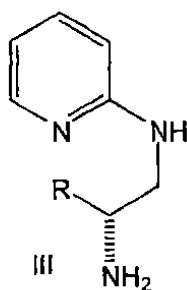
El presente invento es un proceso para la preparación de un ácido N1-(2'-piridil)-1,2-alcanodiamino sulfámico de la fórmula II que consiste en reaccionar un compuesto de la fórmula I con $\text{NH}_2\text{R}'$



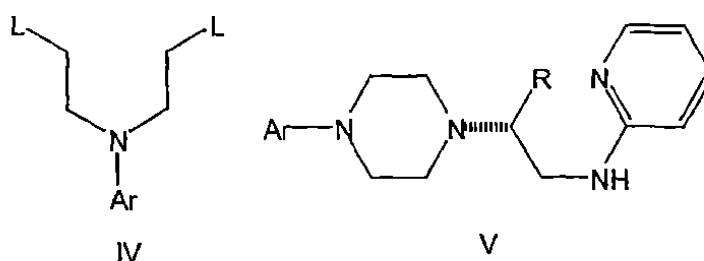
donde R se selecciona del grupo integrado por C₁-C₃ alquilo y R' es H, C₁-C₆ alquilo, C₃-C₇ cicloalquilo, C₂-C₇ acilo, C₅-C₁₀ arilo, C₆-C₁₁ aroilo, (C₃-C₇)cicloalquil(C₁-C₆)alquilo, di-(C₃-C₇)cicloalquilo, -(C₁-C₆)alquilo, (C₅-C₁₀)aril(C₁-C₆)alquilo y di-(C₅-C₁₀)aril-(C₁-C₆)alquilo. El invento también consiste en el compuesto de la fórmula II y los isómeros ópticos del mismo.

Asimismo, el invento incluye procesos que consisten en uno o más de los siguientes pasos de reacción:

El compuesto de la fórmula II podrá hidrogenarse para convertir R' en H, si todavía no es H, y luego hidrolizarse usando un ácido para formar el compuesto de la fórmula III

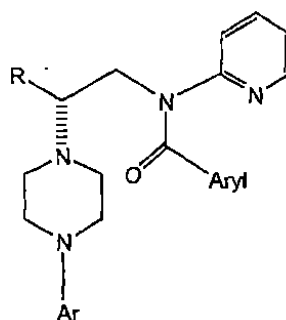


El compuesto de la fórmula II donde R' = H o el compuesto de la fórmula III, podrá reaccionarse con el compuesto de la fórmula IV para formar el compuesto de la fórmula V



donde Ar es un dihidrobenzodioxinilo o benzodioxinilo, o fenilo sustituido opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, metoxi, halometilo, dihalometilo y trihalometilo y L es un grupo apropiado, por ejemplo, halo (especialmente cloro o bromo), tosilato, mesilato o p-bromofenilo-sulfonilo.

El compuesto de la fórmula V podrá tratarse con un compuesto aroílico seleccionado de cloruro aroílico, bromuro aroílico y anhídrido aroílico, en presencia de una base, a fin de formar un compuesto de la fórmula VI



VI

donde Arilo representa un grupo aromático C₆-C₁₂ sustituido opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo integrado por átomos de halógeno, sustituyentes alquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, nitrilo y amido, cada uno de los cuales no tiene más de seis átomos de carbono.

Este invento tiene por objeto proporcionar un compuesto intermedio novedoso de la fórmula II útil en la preparación de piperazinas N-arílicas.

Asimismo, este invento tiene por objeto proporcionar un proceso novedoso para la preparación de piperazinas N-arílicas e intermedios de las mismas.

Este invento también tiene por objeto proporcionar un proceso novedoso para la preparación de un compuesto de la fórmula II.

Las personas versadas en el arte percibirán otros objetos y ventajas del presente invento, de la consideración de la descripción detallada del invento provista en este documento y las reivindicaciones anexas.

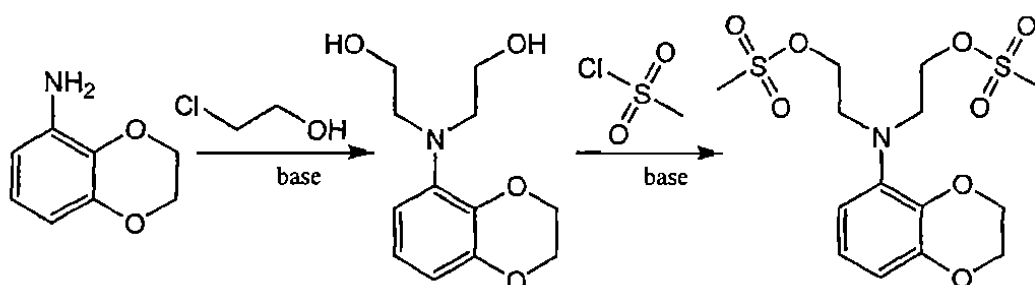
3A

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

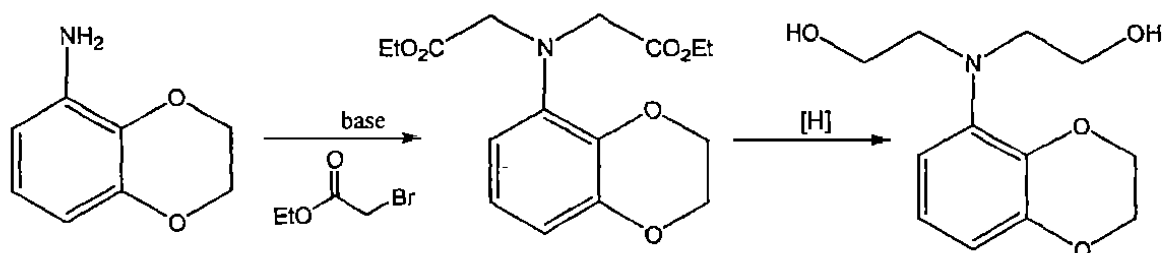
Una realización preferida de este invento es un proceso nuevo para la preparación de piperazinas N-arílicas usando el ácido N1-(2'-piridil)-1,2-propanodiamino sulfámico, en especial un método para la preparación de piperazina N-arílica con la fórmula VI, donde Arilo es 4-cianofenilo. Otra realización preferida del presente invento es un proceso para la preparación de ácido N1-(2'-piridil)-1,2-propanodiamino sulfámico, un novedoso intermedio sólido fácil de aislar para la preparación de las piperazinas N-arílicas, y derivados novedosos del mismo que también son útiles para la preparación de las piperazinas N-arílicas.

Ciertos compuestos en los procesos del presente invento contienen un átomo de carbono asimétrico, dando lugar a formas enantioméricas de los compuestos. Debe entenderse que el invento abarca los enantiómeros de los mismos, incluso las mezclas racémicas. Los compuestos que poseen nitrógeno básico pueden formar complejos con muchos ácidos distintos (tanto próticos como no próticos). El invento también incluye formas aceptables de sales formadas de la reacción de adición ya sea con ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico (HCl), ácido hidrobromico, (HBr), ácido hidroyódico (HI), ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico son útiles así como los ácidos orgánicos, por ejemplo, el ácido acético, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido málico, ácido tartárico, ácido ftálico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido naftalenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido bencenosulfónico son útiles.

En una realización preferida de este invento, un compuesto de la fórmula IV, donde Ar es dihidrobenzodioxinilo, se prepara mediante dialquilación de una anilina en presencia de exceso de cloroetanol, seguida de la conversión de la mitad hidroxilo resultante en un grupo de intercalación apropiado, por ejemplo, Cl, Br, mesilato o tosilato:

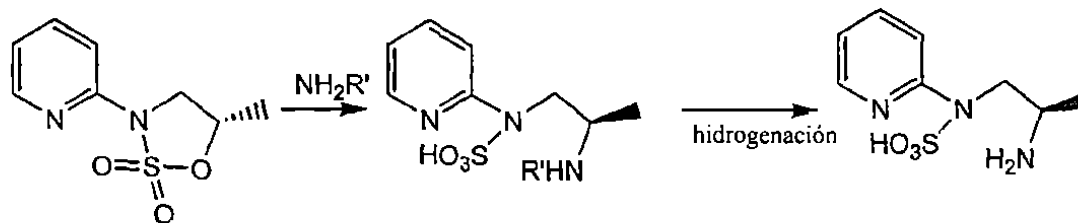


Alternativamente, el compuesto de la fórmula IV donde Ar es dihidrobenzodioxinilo, se prepara mediante la dialquilación de una anilina con alquilhaloacetato seguido de reducción.



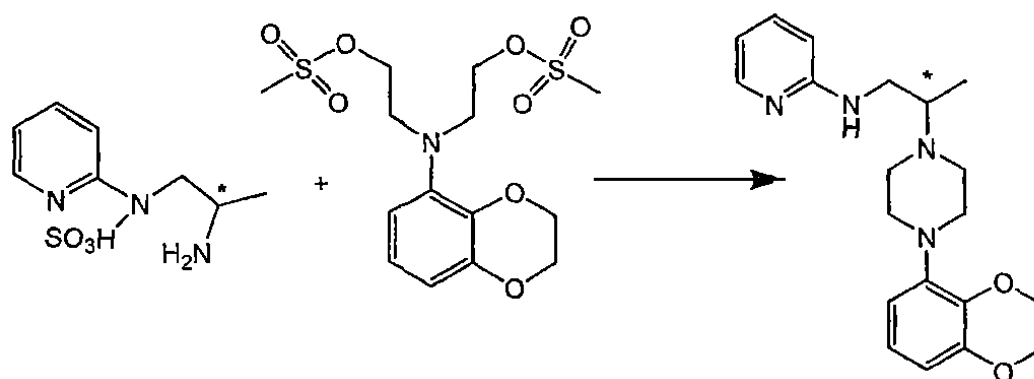
37

En una realización preferida del presente invento, un compuesto de la fórmula I, donde R = CH₃, se abre con amoníaco, con inversión del estereocentro, para rendir ácido N1-(2'-piridil)-1,2-propano-diamino sulfámico en forma de sólido fácilmente aislado. En otras realizaciones, el sulfamido de la fórmula I se abre con aminas tales como bencilamina o benzhidriloamina, para
5 rendir los ácidos sulfámicos correspondientes. Luego, el compuesto resultante puede hidrogenarse bajo condiciones de hidrogenación para rendir un ácido sulfámico. Abajo se ilustra una tal realización:



donde R' es benzhidrilo o bencilo.

En otro aspecto preferido de este invento, el ácido N1-(2'-piridil)-1,2-propano-diamino sulfámico se acopla con un dimesilato para formar una piperazina:
10 sulfámico se acopla con un dimesilato para formar una piperazina:



donde * indica un estereocentro de carbono asimétrico.

La mitad de ácido sulfámico también podrá funcionar como grupo protector en el paso de acoplamiento con el dimesilato para formar la piperazina. La quiralidad del compuesto de piperazina
15 permanece intacta durante toda la secuencia sintética.

Este invento proporciona un proceso usando ácido N1-(2'-piridil)-1,2-propano-diamino sulfámico que sería útil en la síntesis de piperazinas N,N'-disustituidas ópticamente activas en un proceso de un solo paso, estereoselectivo y convergente. Las piperazinas N,N'-disustituidas ópticamente activas tienen actividad como antagonistas del receptor de 5-HT_{1A} (serotonina).
20

En el compuesto de la fórmula IV, L podrá ser cualquier grupo de intercalación apropiado. Las personas versadas en el arte podrán determinar sin dificultad los grupos apropiados en la práctica del invento. Los ejemplos de dichos grupos de intercalación apropiados incluyen grupos cloro, bromo, mesilato, tosilato y p-bromofenilsulfonilo.
25

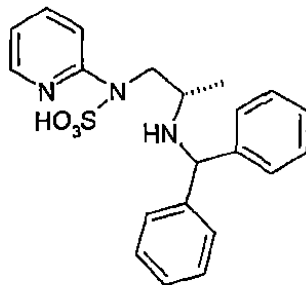
Cuando se necesita la presencia de un ácido, base o disolvente en una reacción del presente invento, podrá usarse cualquier ácido, base o disolvente apropiado conocido en el arte. Las personas versadas en el arte podrán identificar sin dificultad los disolventes, ácidos y bases a usarse en la práctica de este invento.
30

Los ejemplos a continuación se presentan para ilustrar ciertas realizaciones del presente invento, pero no deben interpretarse como restrictivos del alcance de este invento. Los reactivos y
35

disolventes para el paso individual se indican para fines ilustrativos solamente y podrán ser reemplazados por reactivos y disolventes conocidos por las personas versadas en el arte.

5

EJEMPLO 1: Apertura de sulfamidato con benzhidrilamina



VII

A una solución de sulfamidato de la fórmula I (R = metilo) (8,0 g, 37 mmol) en acetonitrilo (64 mL), se añade aminodifenilmetano (8,1 g, 44 mol). La mezcla de reacción se revuelve a temperatura ambiente bajo Ar durante 2 días, luego se calienta a 55° C durante 8 horas adicionales. La suspensión resultante se filtra, se lava con Et₂O (40 mL) y se seca al aire para rendir 12 g (82%) del compuesto arriba de la fórmula VII en forma de sólido blancuzco.

R_f = 0,31 (10:1 CHCl₃:CH₃OH);

¹H NMR (DMSO) δ 9,77 (bs, 1H, OH), 7,15 – 8,0 (m, 13H), 6,7 – 6,8 (m, 1H), 5,81 (bs, 1H, NH), 4,1 – 4,3 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 1,3 (d, J = 4,8 Hz, 2H);

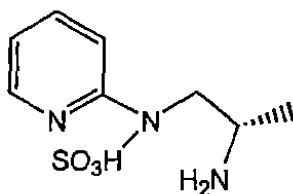
15 ¹³C NMR (DMSO) δ 155,2, 146,5, 137,4, 136,4, 129,4, 129,3, 129,2, 129,0, 128,8, 128,1, 127,8, 127,7, 127,5, 127,5, 126,3, 116,0, 114,8, 62,4, 57,3, 53,2, 50,1, 14,4;

IR (KBr): ν_{máx} 3432, 3057, 3010, 2931, 2836, 2663, 2508, 2330, 1599, 1565, 1500, 1474, 1433 cm⁻¹;

CHN (calculado) C 63,48 H 5,79 N 10,57, CHN (observado) C 63,38 H 5,74 N 10,52; MP = 203,5 - 208° C.

20

EJEMPLO 2: Hidrogenación a ácido sulfámico



VIII

Una mezcla del ácido sulfámico protegido por benzhidrilo de la fórmula VII (5,0 g, 12 mmol), 10% Pd/C (2,1 g) en EtOH (100 mL) se revuelve a temperatura ambiente bajo un globo de H₂.

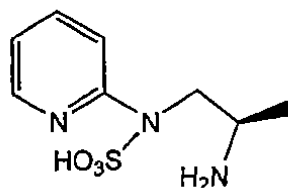
25 Después de 2 días, la mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de celite, se lava con EtOH caliente (100 mL) y se concentra al vacío para proporcionar 1,98 g (72%) del compuesto de la fórmula VIII en forma de sólido blancuzco. ¹H NMR (DMSO) δ 8,17 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,5 – 7,9 (m, 5H), 6,82 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 10,8 Hz, 3,6 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 10,8 Hz, 5,7 Hz, 1H), 3,4 – 3,6 (m, 1H), 1,18 (d, J = 5,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (DMSO) δ 156,1 146,8 136,9, 115,7, 114,6, 50,1, 47,9, 16,7; IR (KBr): ν_{máx} 3426, 3137, 3073, 2980, 2518, 1629, 1588, 1520, 1465, 1432, 1366, 1286,

30

37

1234, 1197, 1146, 1117, 1063, 1042 cm^{-1} ; CHN (calculado) C 41,6 H 5,62, N 18,2, CHN (observado) C 41,1, H 5,49, N 17,7; MP = 175,5 – 179° C.

EJEMPLO 3: Apertura por amonio del sulfamidato

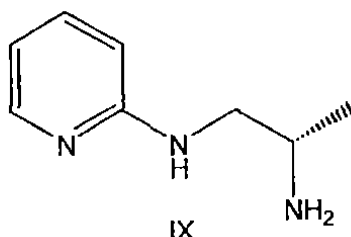


VIII

5 Una mezcla del sulfamidato de la fórmula I (R = metilo) (22 g, 0,11 mol) en amoníaco 2 N en una solución de EtOH (216 mL, 0,432 mol) se revuelve a temperatura ambiente bajo N_2 durante 2 días. Luego, la mezcla se concentra a $\frac{1}{4}$ su volumen original. La mezcla se filtra, se lava con Et_2O (50 mL) y se seca al aire para rendir 17 g (72%) del ácido sulfámico de la fórmula VIII en forma de sólido blancuzco.

10

EJEMPLO 4: Hidrólisis del ácido sulfámico

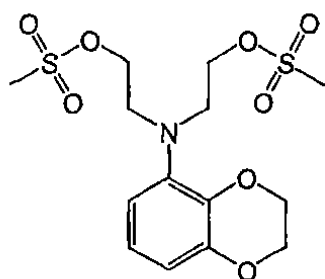


IX

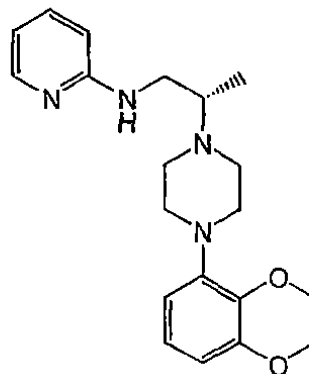
Una solución del ácido sulfámico de la fórmula VIII (0,97 g, 4,2 mmol) en HCl 3N (10 mL) se revuelve a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de este período, la mezcla de reacción se vuelve básica a un pH 13-14 con NaOH 6N (5 mL) y se extrae con Et_2O (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran al vacío para rendir 0,49 g (78%) de N1-(2'-piridil)-1,2-propanodiamina en forma de aceite amarillo. ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,8 – 8,0 (m, 2H), 7,3 – 7,5 (m, 2H), 6,5 – 6,7 (m, 2H), 3,0 – 3,4 (m, 3H).

20

EJEMPLO 5: Acoplamiento del ácido sulfámico y dimesilato'



X



XI

A una solución de dimesilato de la fórmula X (30,5 g, 84 mmol) en DMF anhidro (240 mL) se añaden ácido sulfámico VIII (16,2 g, 70 mmol), carbonato de potasio (31,0 g, 224 mmol) y bromuro de litio (12,8 g, 147 mmol). La mezcla de reacción se calienta en un baño de aceite a 80 - 83° C durante 18

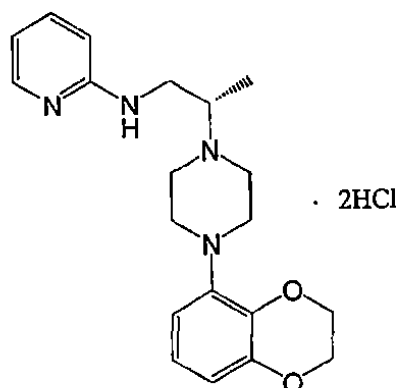
40

horas bajo N₂, luego se enfría a temperatura ambiente y luego se vierte en una mezcla de HCl 3N (400 mL) y CHCl₃ (200 mL). Esta mezcla se revuelve a temperatura ambiente durante 1 hora antes de separarse las dos capas. La capa acuosa se lava con CHCl₃ (2 x 75 mL) para eliminar las impurezas menores polares, luego se vuelve básica a pH ~14 con NaOH 5N (250 mL). Luego, la
5 capa acuosa básica se extrae con CHCl₃ (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, se concentra al vacío para rendir 23 g (92%) del compuesto de la fórmula XI en forma de jarabe pardo.

EJEMPLO 6: Formación de un compuesto de piperazina

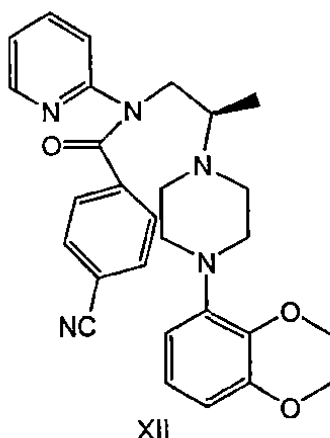
10 A una solución de dimesilato de la fórmula X (57 mg, 0,14 mmol) en acetonitrilo anhidro (1 mL) se añaden aminopiridina (20 mg, 0,13 mmol), carbonato de potasio (52 mg, 0,38 mmol) y bromuro de litio (26 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 15 horas bajo N₂, luego se enfría a temperatura ambiente antes de filtrarse a través de una almohada de celite. Luego la almohada se lava con acetonitrilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre
15 Na₂SO₄, se filtran y se concentran al vacío para rendir 52 g (105%) de piperazina XI en forma de aceite amarillo (92% área% por CG/EM).

EJEMPLO 7: Formación de dihidrocloruro de piperazina



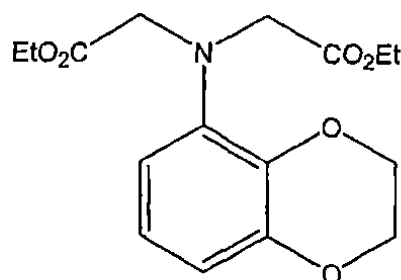
A piperazina XI (23 g, 65 mmol), se añade una solución de HCl 1M en EtOH (125 mL, 125
20 mmol). La mezcla se concentra al vacío, luego se disuelve de nuevo en CH₃OH (25 mL). Se añade lentamente Et₂O (15 mL). Después de 18 horas a temperatura ambiente, se forman sólidos blancuzcos. El sólido se filtra, se lava con EtOH frío (5 mL) y se seca al aire para rendir 4,6 g del dihidrocloruro del compuesto XI en forma de sólido blancuzco. El licor madre se reserva. Después de
5 días adicionales, se forma más sólido. Este sólido se filtra, se lava con EtOH frío (5 mL) y se seca
25 al aire para rendir 3,7 g adicionales del dihidrocloruro del compuesto XI en forma de sólido blancuzco.

EJEMPLO 8: Acilación de un compuesto de piperazina



A una solución de carbonato de potasio (3,4 g, 24,6 mmol) en H₂O (5 mL), se añade el dihidrocloruro preparado en el Ejemplo 7 (3,0 g, 7,0 mmol), seguido de EtOAc (17 mL). La mezcla se revuelve en un baño de hielo a 0 - 5° C durante 15 minutos antes de la adición de cloruro de 4-cianobenzoilo (1,3 g, 7,9 mmol) en EtOAc (3,5 mL), que se añade lentamente. Después de 1 hora, la CCF indica una pequeña cantidad de material inicial. Se añade cloruro de 4-cianobenzoilo adicional (100 mg, 0,60 mmol). Después de 1 hora adicional, se añade H₂O (10 mL). Se separan las dos capas. La capa orgánica se extrae con una solución saturada de NaCl (10 mL), H₂O (10 mL). Las capas acuosas se retroextraen con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, se concentran al vacío para rendir 3,0 g (88%) del compuesto de la fórmula XII en forma de espuma amarilla.

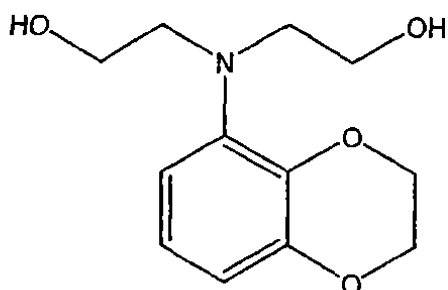
EJEMPLO 9: Alquilación de anilina de benzodioxano a diéster



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 Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para rendir 6,5 g (100%) del diéster en forma de aceite pardo. ¹H NMR (CDCl₃) δ 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).

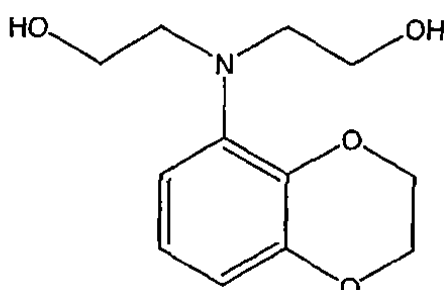
EJEMPLO 10: Reducción del diéster de benzodioxano a diol

40



Una mezcla de diéster (24 g, 74,3 mmol) en THF (240 mL) se enfrió a 0 - 5° C antes de añadirse lentamente paletas LAH (9,9 g, 260 mmol), a la vez que se mantiene la temperatura de reacción por
5 debajo de 10° C. Después de la adición de LAH, el baño de enfriamiento se quitó y se continuó el revolvimiento a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de 18 horas de revolvimiento la mezcla de reacción se enfrió a 0 ± 5° C en un baño de hielo seco/IPA. Se añadió agua (10 mL) lentamente 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
10 con THF (100 mL). El filtrado se concentró al vacío para rendir 14,5 g (81%) de diol de la fórmula IV en forma de aceite transparente espeso con pureza de 98 área% (CL-EM). ¹H NMR (CDCl₃) 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 = 7,5 Hz, 4H).

EJEMPLO 11: Dialquilación de anilina de benzodioxano a diol



15 Se calentó a 120° C una mezcla de anilina de benzodioxano con 2 cloroetanol (210 mL, 3,1 mol) y base de Hunig (105 mL, 0,6 mol). Después de 12,5 horas, se detuvo el calentamiento y la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. 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
20 capas acuosas, se ajusta el pH a 7 con K₂CO₃, y la solución se retrolava con acetato de etilo (2 x 100 mL). Luego, se combinan todas las capas orgánicas y se extraen con HCl 2N (3 x 150 mL). La solución acuosa resultante se neutraliza con K₂CO₃ sólido a pH 7 y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 mL). La fase orgánica se seca con MgSO₄, se concentra y se enjuaga con tolueno (2 x 50 mL) para eliminar el cloroetanol residual para rendir 39,6 g (80%) de producto crudo en forma de aceite
25 oscuro de pureza 94 área% (CL-EM). ¹H NMR (CDCl₃) 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 = 7,5 Hz, 4H).

43

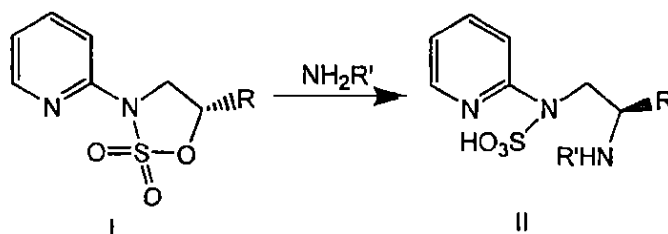
Las personas versadas en el arte percibirán múltiples variaciones del presente invento no ilustradas en este documento. Este invento no está limitado a las realizaciones ilustradas y descritas en este documento, sino que abarca toda la materia que queda dentro del alcance de las

5 reivindicaciones anexas y equivalentes de las mismas.

42

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un ácido N1-(2'-piridil)-1,2-alcanodiamino sulfámico de la fórmula II que consiste en reaccionar un compuesto de la fórmula I con $\text{NH}_2\text{R}'$



donde R se selecciona del grupo integrado por $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo y R' es H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_3\text{-C}_7$ cicloalquilo, $\text{C}_2\text{-C}_7$ acilo, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ arilo, $\text{C}_6\text{-C}_{11}$ aroilo, $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{cicloalquil}(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alquilo}$, $\text{di}-(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{cicloalquilo}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$, $(\text{C}_5\text{-C}_{10})\text{aril}(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alquilo}$ y $\text{di}-(\text{C}_5\text{-C}_{10})\text{aril}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$.

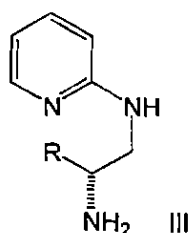
10

2. El proceso de la reivindicación 1, donde R es metilo.

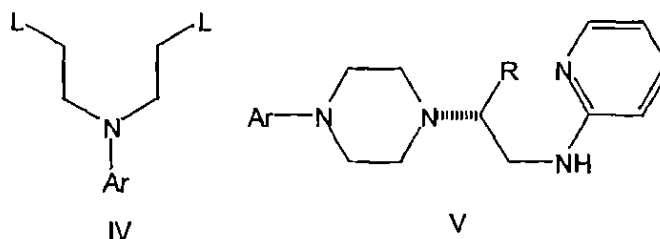
3. El proceso de la reivindicación 1, que adicionalmente consiste en los pasos de:

a) donde R' no es H, hidrogenar el compuesto de la fórmula II para convertir R' en H; y

- b) hidrólisis ácida del compuesto de la fórmula II en el cual R' es H, para formar un compuesto de la fórmula III



4. El proceso de la reivindicación 3, que adicionalmente consiste en reaccionar el compuesto de la fórmula III con un compuesto de la fórmula IV para formar un compuesto de la fórmula V

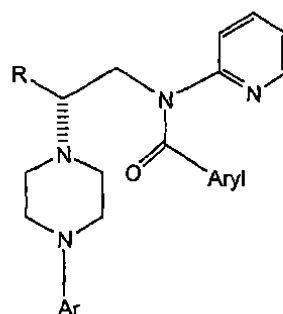


donde Ar es un dihidrobenzodioxinilo o benzodioxinilo, o fenilo sustituido opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, metoxi, halometilo, dihalometilo y trihalometilo y L es un grupo de intercalación apropiado.

25

45

5. El proceso de la reivindicación 4, que adicionalmente consiste en tratar el compuesto de la fórmula V con un compuesto aroílico seleccionado de cloruro aroílico, bromuro aroílico y anhídrido aroílico, en presencia de una base, a fin de formar un compuesto de la fórmula VI

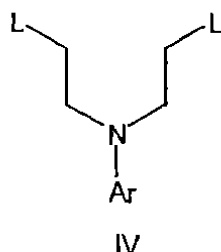


VI

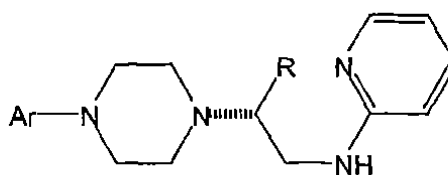
5 donde Arilo representa un grupo aromático C₆-C₁₂ sustituido opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo integrado por átomos de halógeno, sustituyentes alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, nitrilo y amido, cada uno de los cuales no tiene más de seis átomos de carbono.

10

6. El proceso de la reivindicación 1, que adicionalmente consiste en reaccionar el compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula IV para formar un compuesto de la fórmula V



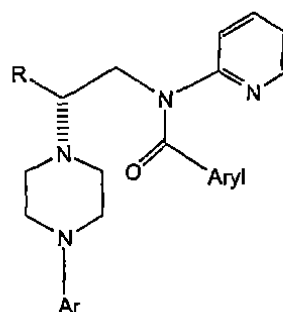
IV



V

15 donde Ar es un dihidrobenzodioxinilo o benzodioxinilo, o fenilo sustituido opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, metoxi, halometilo, dihalometilo y trihalometilo y L es un grupo de intercalación apropiado.

7. El proceso de la reivindicación 6, que consiste adicionalmente en tratar el compuesto de la fórmula V con un compuesto aroílico seleccionado de cloruro aroílico, bromuro aroílico y anhídrido aroílico, en presencia de una base, a fin de formar un compuesto de la fórmula VI



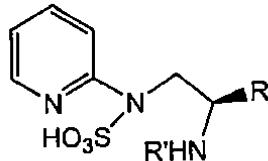
VI

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 alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, nitrilo y amido, cada uno de los cuales no tiene más de seis átomos de

5 carbono.

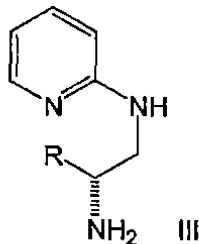
8. El proceso de la reivindicación 7, donde Arilo es 4-cianofenilo.

9. Un proceso para convertir un compuesto de la fórmula II



II

donde R se selecciona del grupo integrado por C_1-C_3 alquilo y R' es H, C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, C_2-C_7 acilo, C_5-C_{10} arilo, C_6-C_{11} aroilo, (C_3-C_7) cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, di- (C_3-C_7) cicloalquilo, $-(C_1-C_6)$ alquilo, (C_5-C_{10}) aril(C_1-C_6)alquilo y di- (C_5-C_{10}) aril- (C_1-C_6) alquilo en un compuesto de la fórmula III



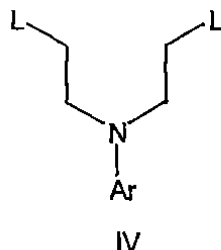
III

cuyo proceso consiste en los pasos de:

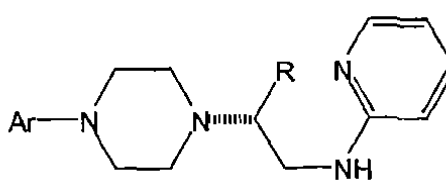
a) donde R' no es H, hidrogenar el compuesto de la fórmula II para convertir R' en H; y

b) hidrólisis ácida del compuesto de la fórmula II en el cual R' es H, para formar un compuesto de la fórmula III.

10. El proceso de la reivindicación 9, que adicionalmente consiste en reaccionar el compuesto de la fórmula III con un compuesto de la fórmula IV para formar un compuesto de la fórmula V



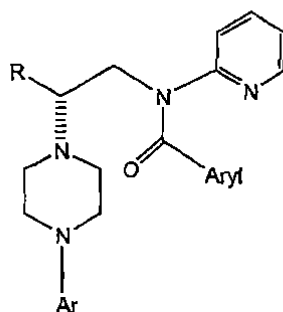
IV



V

donde Ar es un dihidrobenzodioxinilo o benzodioxinilo, o fenilo sustituido opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, metoxi, halometilo, dihalometilo y trihalometilo y L es un grupo de intercalación apropiado.

11. El proceso de la reivindicación 10, que consiste adicionalmente en tratar el compuesto de la fórmula V con un compuesto aroílico seleccionado de cloruro aroílico, bromuro aroílico y anhídrido aroílico, en presencia de una base, a fin de formar un compuesto de la fórmula VI

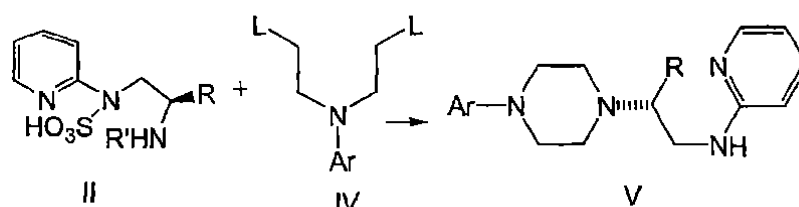


VI

5 donde Arilo representa un grupo aromático C₆-C₁₂ sustituido opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo integrado por átomos de halógeno, sustituyentes alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, nitrilo y amido, cada uno de los cuales no tiene más de seis átomos de carbono.

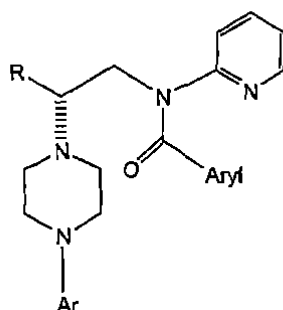
10

12. Un proceso que consiste en reaccionar el compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula IV para formar un compuesto de la fórmula V



15 donde Ar es un dihidrobenzodioxinilo o benzodioxinilo, o fenilo sustituido opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, metoxi, halometilo, dihalometilo y trihalometilo y L es un grupo de intercalación apropiado.

13. El proceso de la reivindicación 12, que consiste adicionalmente en tratar el compuesto de la fórmula V con un compuesto aroílico seleccionado de cloruro aroílico, bromuro aroílico y anhídrido aroílico, en presencia de una base, a fin de formar un compuesto de la fórmula VI



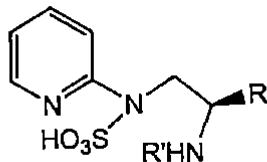
VI

46

donde Arilo representa un grupo aromático C₆-C₁₂ sustituido opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo integrado por átomos de halógeno, sustituyentes alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, nitrilo y amido, cada uno de los cuales no tiene más de seis átomos de

5 carbono.

14. Un compuesto de la fórmula II



II

donde R se selecciona del grupo integrado por C₁-C₃ alquilo y R' es H, C₁-C₆ alquilo, C₃-C₇ cicloalquilo, C₂-C₇ acilo, C₅-C₁₀ arilo, C₆-C₁₁ aroilo, (C₃-C₇)cicloalquil(C₁-C₆)alquilo, di-(C₃-C₇)cicloalquilo, -(C₁-C₆)alquilo, (C₅-C₁₀)aril(C₁-C₆)alquilo y di-(C₅-C₁₀)aril-(C₁-C₆)alquilo.

10

15. El compuesto de la reivindicación 14, donde R' se selecciona del grupo integrado por H, bencilo y benzhidrilo.

15

49