

# PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
 Radicación : 04080230 00000000 Folios: 44  
 Fecha (AMD): 2004-09-07 16:18:03  
 Trámite : 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: **JIRKOVSKY, Ivo; ZELDIS, Joseph y FEIGELSON, Gregg, Brian.**

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

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

### PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US03/07176

Fecha: 10/03/03

Publicación Internacional No. WO 2003/078420 A3

Fecha: 25/09/03

⑥

### Título (54)

**"PROCESO PARA LA PREPARACION DE PIPERAZINAS QUIRALES  
 1,4-DISUSTITUIDAS"**

⑦

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

A61K 31/495

⑧

### Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

12/03/02

(31) Número de Solicitud

60/363,458

⑨

**Comprobante de Pago No.** 04-68,810

**Fecha:** Septiembre 1 de 2004

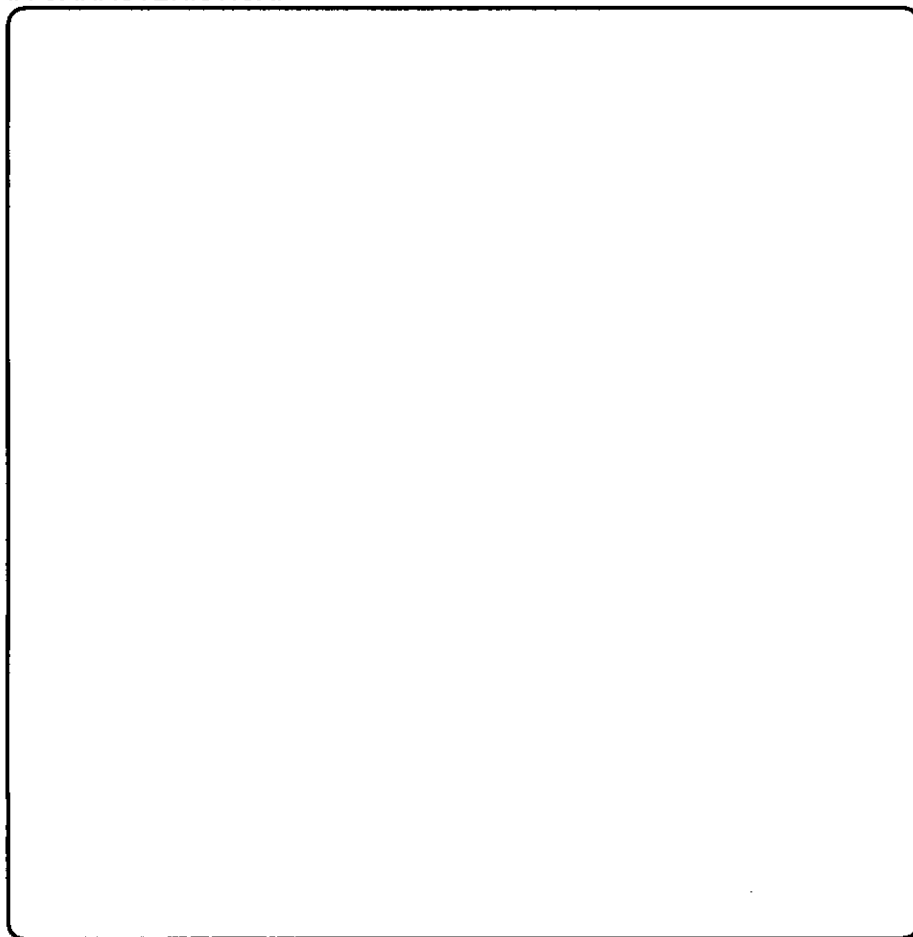
10

## 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 : 800174089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicacion : 04000230 00000000 Folios: 44  
Fecha (AND): 2004-09-07 16:18:03  
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 68.910  
FECHA : SEPTIEMBRE 1 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 | 28721317 | 01/09/2004 | 9,600,000.00 |

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

| CANT. | DETALLE                 | 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 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.

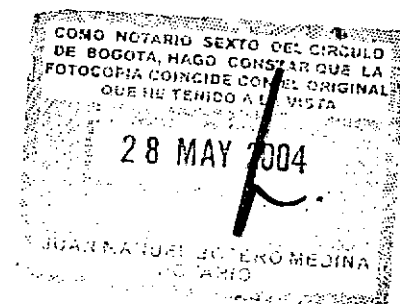
Hay un sello Notarial que dice:

MICHELLE L. KALBFELL

Notario Público, Estado de New Jersey

No. 2108903

La Comisión Expira el 25 de octubre de 2005



**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 18911  
Anita Escobar  
Cuya firma aparece en el  
documento de comparencia  
las funciones indicadas

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

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO  
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA  
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL  
QUE HE TENIDO A LA VISTA  
JUAN MANUEL ESCOBAR MEDINA  
NOTARIO

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

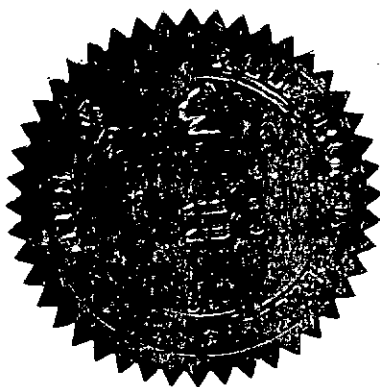
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

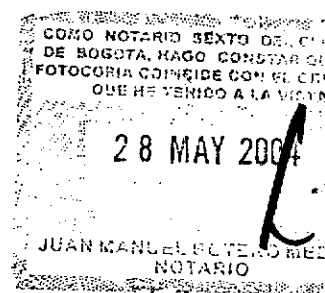
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:  
MICHELLE L KALBFELL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:  
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:  
MICHELLE L KALBFELL, NOTARY

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*



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 Bogota, 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  
NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

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 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 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

# REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.  
PCT/US 03/07176

**A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO**  
IPC 7 C07D319/18 C07C229/12

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

## B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7 C07D C07C

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

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

BEILSTEIN Dato

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

| Categoría ° | Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes                                                                                                                                                                                                                                 | Relevante a la reivindicación No. |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| A           | <p> BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online!<br/> Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften,<br/> Frankfurt am Main, DE;<br/> No. de acceso a la Base de Datos 3915193<br/> XP002252515.<br/> resumen<br/> &amp; G. AIKO: PHARM. BULL.,<br/> Vol. 5, 1957, página 487<br/> ---<br/> -/-- </p> | 10                                |

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

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

° Categorías especiales de documentos citados:

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

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

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

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

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

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

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

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

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

27 de Agosto de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

11/09/2003

Nombre y dirección de correo de la 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

Herz, C

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.  
PCT/US 03/07176

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

| Categoría ° | Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes                                                                                                                                                                                                                  | Relevante a la reivindicación No. |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| A           | BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online!<br>Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften,<br>Frankfurt am Main, DE;<br>No. de acceso a la Base de Datos 1512459<br>XP002252516<br>resumen<br>& F. EFFENBERGER Y COL.: LIEBIGS ANN. CHEM.,<br>No. 2, 1986, páginas 314-333,<br>--- | 1-15                              |
| A           | DE 960 203 C (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL<br>INDUSTRIES, LTD.)<br>21 de Marzo de 1957 (1957-03-21)<br>reivindicación 1; ejemplos 1-4<br>---                                                                                                                                                              | 10                                |
| A           | S. J. STACHEL Y COL.: "Una Triisopropilamina C3 Quiral y sus<br>Derivados Silatrano"<br>TETRAHEDON LETTERS,<br>Vol. 40, 1999, páginas 5811-5812,<br>XP002252511<br>*Esquema 1*<br>---                                                                                                                 | 1-10                              |
| A           | J. M. C. GOLEC Y COL.: "Diseño basado en estructura de<br>Piridona Aldehidos no Peptidicos como inhibidores de la enzima<br>de conversión de Interleucin-1.Beta"<br>BIORG. MED. CHEM. LETT.,<br>Vol. 7, No. 17, 1997, páginas 2181-2186,<br>XP002252512<br>*Esquema 1*<br>---                         | 1-10                              |
| A           | D. MULLER Y COL.: "Construcción de Unidades para Péptidos<br>Cíclicos de Columna-N.3. Síntesis de N.Alfa.-(.Omega.-<br>Carboxialquil) Aminoácidos protegidos"<br>J. ORG. CHEM.,<br>Vol. 62, No. 2, 1997, páginas 411-416,<br>XP002252513<br>*Esquema 3*<br>---                                        | 1-10                              |
| A           | G. M. TAYLOR Y COL.: "Sobre la reacción de Ritter de<br>Hidroxiaminas Cíclicas: Síntesis de Amida Dipéptido Isoésteres<br>Conformacionalmente-Restringidos Reducidos"<br>TETRAHEDRON LETTERS,<br>Vol. 37, No. 8, 1996, páginas 1297-1300,<br>XP002252514<br>figura 1<br>-----                         | 1-10                              |

### Información sobre miembros de familia de patentes

PCT/US 03/07176

Forma PCT/ISA/210 (anexo familia de patentes) (Julio 1992)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/US 03/07176

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07D319/18 C07C229/12

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 C07C

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

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

BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                | Relevant to claim No. |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A          | DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online!<br>Beilstein Institut zur Förderung der<br>Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am<br>Main, DE;<br>Database accession no. 3915193<br>XP002252515<br>abstract<br>& G. AIKO: PHARM. BULL.,<br>vol. 5, 1957, page 487<br>--/-- | 10                    |

☒ 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

27 August 2003

Date of mailing of the international search report

11/09/2003

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

Herz, C

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/US 03/07176

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                       |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category *                                           | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                           | Relevant to claim No. |
| A                                                    | DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online!<br>Beilstein Institut zur Förderung der<br>Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am<br>Main, DE;<br>Database accession no. 1512459<br>XP002252516<br>abstract<br>& F. EFFENBERGER ET AL.: LIEBIGS ANN.<br>CHEM.,<br>no. 2, 1986, pages 314-333,<br>---  | 1-15                  |
| A                                                    | DE 960 203 C (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL<br>INDUSTRIES, LTD.)<br>21 March 1957 (1957-03-21)<br>claim 1; examples 1-4<br>---                                                                                                                                                                    | 10                    |
| A                                                    | S. J. STACHEL ET AL.: "A Chiral C3<br>Triisopropylamine and its Silatrane<br>Derivatives"<br>TETRAHEDRON LETTERS,<br>vol. 40, 1999, pages 5811-5812,<br>XP002252511<br>* Scheme 1 *                                                                                                          | 1-10                  |
| A                                                    | J. M. C. GOLEC ET AL.: "Structure-based<br>design of non-peptidic pyridone aldehydes<br>as inhibitors of interleukin-1.beta.<br>converting enzyme"<br>BIORG. MED. CHEM. LETT.,<br>vol. 7, no. 17, 1997, pages 2181-2186,<br>XP002252512<br>* Scheme 1 *                                      | 1-10                  |
| A                                                    | D. MULLER ET AL.: "Building Units for<br>N-Backbone Cyclic Peptides. 3. Synthesis<br>of Protected<br>N.alpha.-(.omega.-Aminoalkyl)amino Acids<br>and N.alpha.-(.omega.-Carboxyalkyl)amino<br>Acids"<br>J. ORG. CHEM.,<br>vol. 62, no. 2, 1997, pages 411-416,<br>XP002252513<br>* Scheme 3 * | 1-10                  |
| A                                                    | G. M. TAYLOR ET AL.: "On The Ritter<br>Reaction of Cyclic Hydroxyamines:<br>Synthesis of Conformationally-Restricted<br>Reduced Amide Dipeptide Isosteres"<br>TETRAHEDRON LETTERS,<br>vol. 37, no. 8, 1996, pages 1297-1300,<br>XP002252514<br>figure 1<br>---                               | 1-10                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/07176

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| DE 960203                                 | C                   | 21-03-1957                 | NONE                |

(12) 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 2003/078420 A3**

(51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>7</sup>: C07D 319/18,  
C07C 229/12

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

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2003/007176

(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.

(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:  
60/363,458 Marzo 12 de 2002 (12.03.2002) US

(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).

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

Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

(72) Inventores; e

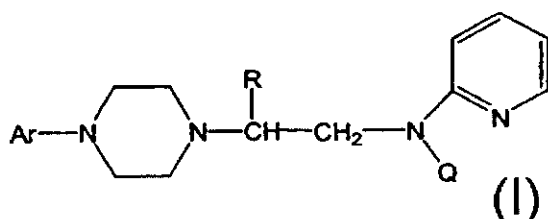
(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América  
solamente): **JIRKOVSKY, Ivo** [CA/US]; P.O. Box 1209,  
Waitsfield, VT 05673 (US). **ZELDIS, Joseph** [US/US];  
195 Long Clove Road, New City, NY 10956 (US).  
**FEIGELSON, Gregg, Brian** [US/US]; One  
Independence Lane, Monsey, NY 10952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

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional:

11 de Marzo de 2004

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

(54) Título: PROCESO PARA LA PREPARACION DE PIPERAZINAS QUIRALES 1,4-DISUSTITUIDAS



(57) Resumen: Un proceso para la preparación estereoselectiva de  
novedosos derivados de mostaza de nitrógeno quirales útiles en la  
síntesis de piperazinas 1,4-disustituidas ópticamente activas de la  
Fórmula (I), donde R, Ar y Q se definen según se contempla en esta  
solicitud, y compuestos intermedios de los mismos. Las piperazinas  
1,4-disustituidas actúan como agentes de conjugación del receptor  
5HT1A útiles en el tratamiento de trastornos del Sistema Nervioso  
Central (SNC).

(19) World Intellectual Property  
Organization  
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2003/078420 A3**

(51) International Patent Classification?: C07D 319/18,  
C07C 229/12

(74) Agent: BARRETT, Rebecca, R.; Wyeth, Patent Law De-  
partment, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874  
(US).

(21) International Application Number:  
PCT/US2003/007176

(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.

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/363,458 12 March 2002 (12.03.2002) US

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SE, 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).

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

**Published:**

— *with international search report*

(72) Inventors; and

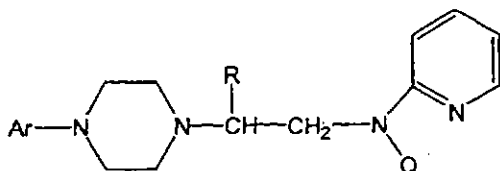
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): JIRKOVSKY, Ivo  
[CA/US]; P.O. Box 1209, Waitsfield, VT 05673 (US).  
ZELDIS, Joseph [US/US]; 195 Long Clove Road, New  
City, NY 10956 (US). FEIGELSON, Gregg, Brian  
[US/US]; One Independence Lane, Monsey, NY 10952  
(US).

(88) Date of publication of the international search report:  
11 March 2004

*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 2003/078420 A3

(54) Title: PROCESS FOR MAKING CHIRAL 1,4-DISUBSTITUTED PIPERAZINES



(57) Abstract: A process for a stereoselective preparation of novel chiral nitrogen mustard derivatives useful in synthesizing optically active 1,4-disubstituted piperazines of formula (I) wherein R, Ar, and Q are defined as set forth herein, and intermediate compounds therefor. The 1,4-disubstituted piperazines act as 5HT1A receptor binding agents useful in the treatment of Central Nervous System (CNS) disorders.

17

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

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

|                                                                                                        |                                                                                                                                  |                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Registro de referencia del solicitante o agente<br>AM100724                                            | <b>PARA FUTURAS ACCIONES</b> Ver Notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/416) |                                                |
| Solicitud Internacional No.<br>PCT/US03/07176                                                          | Fecha de registro internacional (día/mes/año)<br>10.03.2003                                                                      | Fecha de prioridad (día/mes/año)<br>12.03.2002 |
| Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC<br>C07D319/18, C07D319/18 |                                                                                                                                  |                                                |
| Solicitante<br><b>WYETH, UNA SOCIEDAD DEL ESTADO DE DELAWARE, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA</b>            |                                                                                                                                  |                                                |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <p>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.</p> <p>2. Este REPORTE consta de un total de <u>4</u> hojas, incluyendo esta carátula.</p> <p><input type="checkbox"/> Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas 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>Estos anexos constan de un total de    hojas.</p>                                                                                                                                                                                                                            |                                                                    |
| <p>3. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I    <input checked="" type="checkbox"/> Bases de la opinión</li> <li>II   <input type="checkbox"/> Prioridad</li> <li>III <input type="checkbox"/> No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial</li> <li>IV   <input type="checkbox"/> Falta de unidad de invención</li> <li>V    <input checked="" type="checkbox"/> Afirmación razonada de conformidad con la Regla 66.2(a) (ii) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación</li> <li>VI   <input type="checkbox"/> Ciertos documentos citados</li> <li>VII <input type="checkbox"/> Ciertos defectos en la solicitud internacional</li> <li>VIII <input type="checkbox"/> Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</li> </ul> |                                                                    |
| Fecha de presentación de la demanda<br>24.09.2003                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Fecha de terminación de este reporte<br>18.02.2004                 |
| Nombre y dirección de correo de la autoridad de examen preliminar internacional:<br>Oficina de Patentes Europea<br>D-80298 Munich<br>Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d<br>Fax: +49 89 2399 - 4465                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Funcionario autorizado<br>Herz, C<br>Teléfono No. +49 89 2399-8275 |

**I. Bases del reporte**

1. Respecto a los **elementos** de la solicitud internacional (Hojas de reemplazo las cuales 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, 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 (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)                   | Si: | Reivindicaciones | 1-15 |
|                               | No: | Reivindicaciones |      |
| Nivel Inventivo (IS)          | Si: | Reivindicaciones | 1-15 |
|                               | No: | Reivindicaciones |      |
| Aplicabilidad Industrial (IA) | Si: | Reivindicaciones | 1-15 |
|                               | No: | Reivindicaciones |      |

2. Citaciones y explicaciones  
ver hoja separada

1. Debido a la estructura distinta estereoquímicamente de los intermediarios contenidos en el proceso reivindicado para la producción de piperazinas activas ópticamente de la fórmula IX es considerada novedosa con respecto al estado de la técnica tal como está representada por los documentos citados en el Reporte de Búsqueda Internacional (ISER) [Art. 33(2) PCT].
2. Con respecto al estado de la técnica, puede reconocerse un nivel inventivo puesto que para el proceso reivindicado, el uso de intermediarios quiral de las fórmulas Ia y II respectivamente, constituye una diferencia estructural sustancial que no ha sido obvia para una persona versada en la materia [Art. 33(3) PCT].

RK6

Docketed  
20 FEB 2004

# PATENT COOPERATION TREATY

From the  
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT 18.02.2004

To:  
  
WILLEMAN, David F.  
WYETH Pharmaceuticals  
Huntercombe Lane South  
Taplow, Maidenhead  
Berkshire, SL6 OPH

RECEIVED  
20 FEB 2004  
PATENTS DEPT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF  
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT  
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing  
(day/month/year) 18.02.2004

Applicant's or agent's file reference  
AM100724

## IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.  
PCT/US 03/07176

International filing date (day/month/year)  
10.03.2003

Priority date (day/month/year)  
12.03.2002

Applicant  
WYETH, A CORPORATION OF THE STATE OF DELAWARE, USA

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  
D-80298 Munich  
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d  
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Brell, S  
Tel. +49 89 2399-7271



## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

|                                                                                                             |                                                                                                                             |                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>AM100724                                                           | <b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/16) |                                              |
| International application No.<br>PCT/US 03/07176                                                            | International filing date (day/month/year)<br>10.03.2003                                                                    | Priority date (day/month/year)<br>12.03.2002 |
| International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC<br>C07D319/18, C07D319/18 |                                                                                                                             |                                              |
| Applicant<br>WYETH, A CORPORATION OF THE STATE OF DELAWARE, USA                                             |                                                                                                                             |                                              |

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 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<br>24.09.2003                                                                                                                                                                                                                                      | Date of completion of this report<br>18.02.2004                                                                                                          |
| Name and mailing address of the international preliminary examining authority:<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>Herz, C<br>Telephone No. +49 89 2399-8275<br> |

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/07176**

**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/US 03/07176**

**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**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

---

International application No. PCT/US 03/07176

1. Due to the stereochemically distinct structure of the intermediates involved the claimed process for the production of optically active piperazines of formula IX is considered to be novel vis-à-vis the state of the art as represented by the documents cited in the International Search Report (ISER) [Art. 33 (2) PCT].

2. With regard to this state of the art being an inventive step can be acknowledged since, for the process claimed, the use of chiral intermediates of formulae Ia and II, respectively, constitutes a substantial structural difference not being obvious to a person skilled in the art [Art. 33 (3) PCT].

**PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE PIPERAZINAS QUIRALES  
1,4- DISUSTITUIDAS**

**RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

Un proceso para la preparación estereoselectiva de novedosos derivados de mostaza de nitrógeno quirales útiles en la síntesis de piperazinas 1,4-disustituidas ópticamente activas de la Fórmula (I), donde R, Ar y Q se definen según se contempla en esta solicitud, y compuestos intermedios de los mismos. Las piperazinas 1,4-disustituidas actúan como agentes de conjugación del receptor 5HT1A útiles en el tratamiento de trastornos del Sistema Nervioso Central (SNC).

27

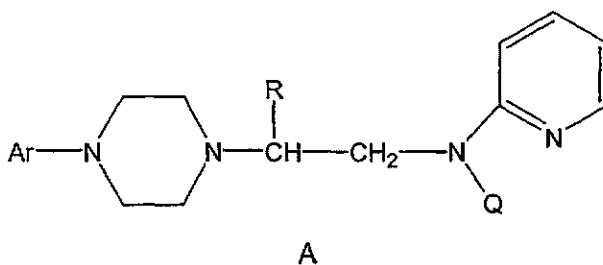
## PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE PIPERAZINAS QUIRALES 1,4- DISUSTITUIDAS

### CAMPO DEL INVENTO

Este invento se relaciona con procesos para la preparación de piperazinas quirales 1,4-disustituidas y agentes intermedios útiles en dichos procesos.

### ANTECEDENTES DEL INVENTO

Las piperazinas de la fórmula A



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, son potentes agentes de conjugación del receptor de 5HT1A. La Patente de EE.UU. N° 6,127,357 enseña dichos derivados de piperazinas que son útiles en el tratamiento de trastornos del Sistema Nervioso Central (SNC). Los derivados de piperazinas de la fórmula A pueden contener carbono asimétrico, así que pueden existir en dos formas ópticamente activas. Hoy en día se entiende bien que los enantiómeros se conjugan con los receptores con potencia y selectividad distintas, que pueden tener un destino metabólico distinto y producir efectos secundarios distintos. WO 9703982 enseña que los enantiómeros preferidos de las piperazinas de la fórmula A exhiben una mejor afinidad de conjugación con 5HT1A y biodisponibilidad. En consecuencia, es deseable un proceso alternativo eficiente, operativamente fácil, económico y seguro para la preparación de estas piperazinas homquirales.

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.

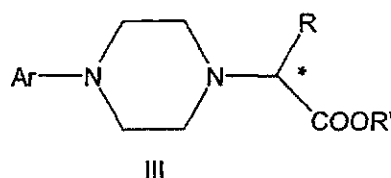
Un enfoque convencional hacia la creación de piperazinas 1,4-disustituidas es mediante la bis-alquilación de aminas primarias con bis(2-cloroetil)aminas, los así llamados gases mostaza de nitrógeno. Se han preparado unas pocas piperazinas ópticamente activas, sin relación estructural a la fórmula A, mediante la condensación de una bis(2-cloroetil)amina N-sustituida con una amina quiral selecta, según Natsuka y colab. en J. Med. Chem. 1987, 1779 y WO 9424115, y con un aminoácido natural, según Acta Pol.Pharm.1999, 56, pág. 41; CA 131: 157745. No obstante, existe la necesidad de un proceso para la preparación de moléculas de mostaza de nitrógeno quiral sintéticamente útiles. Chem & Pharm.Bulletin Japón 1954, 275, describe una conversión de bis(-2-cloroetil)amina en N-bis(2-cloroetil)aminoacetonitrilo, y un trabajo relacionado publicado en Chem&Pharm.Bulletin, Japón 1957, 487, informa un intento fracasado de resolver la N-bis(2-cloroetil)alanina racémica correspondiente, y la resolución tediosa de 2-[N-bis(2-cloroetil)amino]propanamida.

Las aminas quirales polifuncionales son accesibles mediante varios procedimientos de pasos múltiples, pero típicamente, un desplazamiento directo de un grupo funcional reactivo resulta en aminas racémicas.

Effenberg y colab. (Angew.Chem, 1983, 95[1], 50) informaron que los triflatos reaccionan con aminas secundarias simples bajo la inversión de Walden. Este proceso se aplicó a la síntesis de ésteres de (R)- y (S)- $\alpha$ -aminoácidos. El método permite la formación asimétrica de un enlace-C( $\alpha$ ),N en una sola reacción con un elevado grado de estereoselectividad, y se ha usado ocasionalmente con modificaciones menores (Quadri y colab., Biorg.&Med.Chem.Letters 2, 1661, 1992; Taylor y colab., Tetrahedron Letters 37, 1297, 1996). Hoffman y Hwa-Ok Kim, Tetrahedron Letters 31, 2953, 1990 reemplazaron los triflatos con (4-nitrobenceno)sulfonilo-ésteres en una reacción con hidrazinas.

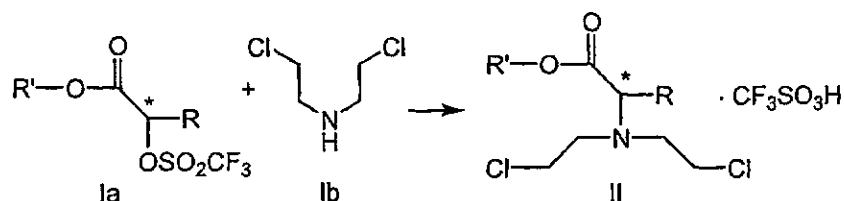
### RESUMEN DEL INVENTO

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



donde R y R' representan, cada uno independientemente, un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo; Ar representa un dihidrobenzodioxinilo o benzodioxinilo, o fenilo sustituido opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, metoxi, halometilo, dihalometilo y trihalometilo;

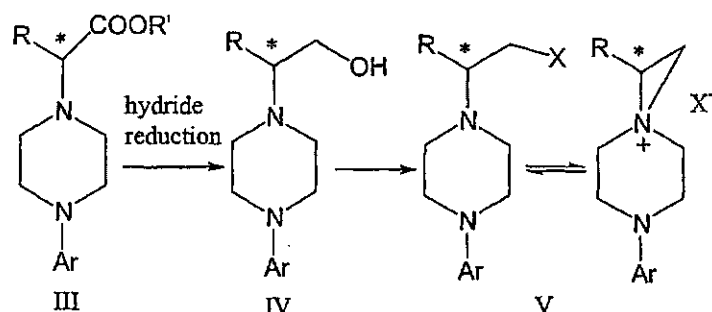
cuyo proceso consiste en la reacción de un compuesto de la fórmula Ia y un compuesto de la fórmula Ib para formar un compuesto de la fórmula II,



y la reacción adicional del compuesto de la fórmula II con un compuesto arilamino, Ar-NH<sub>2</sub>, donde AR se define según se indica arriba, para producir un compuesto de la fórmula III. Preferiblemente, estos pasos se realizan de manera concatenada para formar el compuesto III sin aislar el compuesto intermedio II.

En una realización preferida, el compuesto de la fórmula Ia es un enantiómero único, (S) o (R), que conduce a la formación de un enantiómero único de un compuesto de la fórmula II con una configuración invertida, es decir, (R) o (S). Luego, sucede la reducción de hidruros del compuesto de la fórmula III con retención de la configuración para formar el compuesto intermedio de la fórmula IV.

El invento consiste adicionalmente en la reacción de un compuesto de la fórmula IV para formar los compuestos intermedios de la fórmula V:



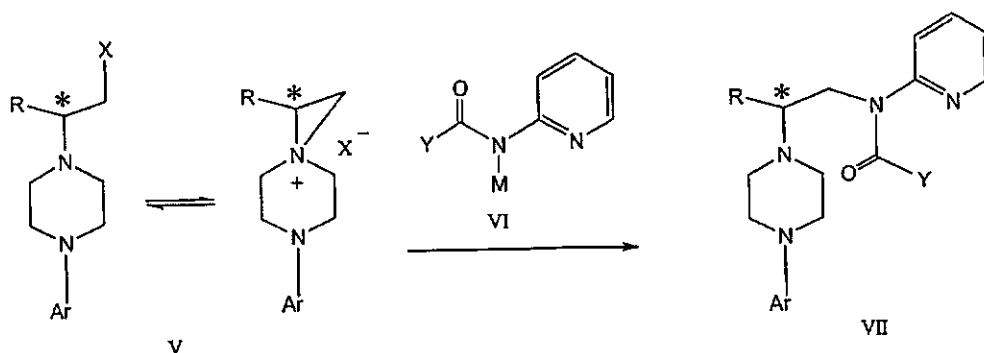
hydride reducción = reducción de hidruros

donde X es un grupo de intercalación, por ejemplo, halo (especialmente cloro y bromo), metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo o p-bromofenilsulfonilo.

El invento también consiste en los compuestos novedosos representados por las fórmulas II, III, IV y V y los isómeros ópticos de los mismos.

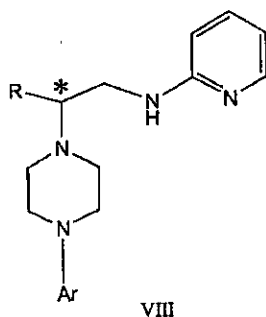
Asimismo, el invento consiste en los siguientes pasos del proceso, en los cuales se usa el compuesto V para preparar los compuestos VII, VIII y IX:

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

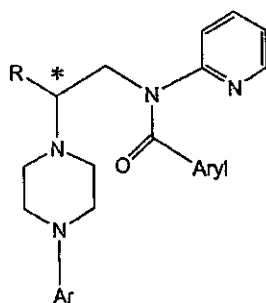


donde M es un metal alcalino (p. ej., Na, Li, K) e Y representa una mitad seleccionada del grupo integrado por C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquilo y C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cicloalcoxi;

tratar el compuesto de la fórmula VII con un ácido prótico para formar un compuesto de la fórmula VIII



y tratar el compuesto de la fórmula VIII 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 IX



IX

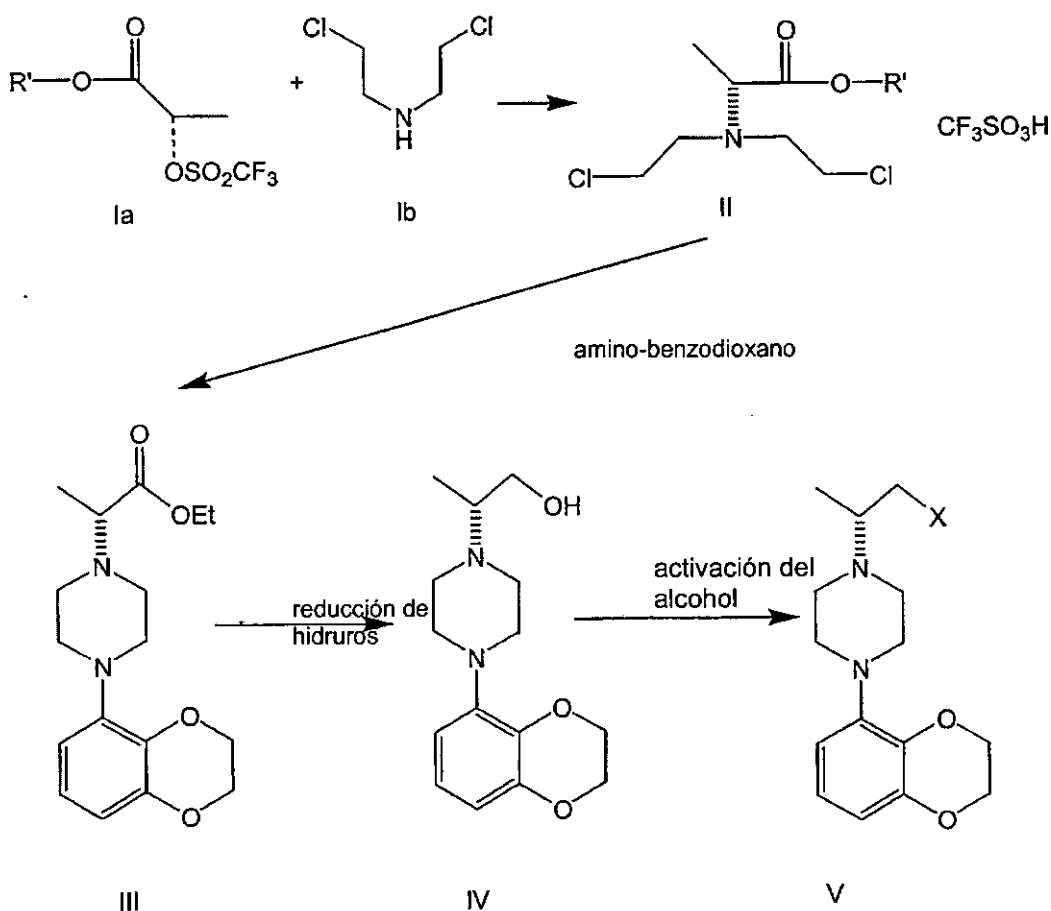
donde Arilo representa un grupo aromático C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> sustituido opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo integrado por átomos de halógeno, sustituyentes de alquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo,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

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

El presente invento contempla un proceso para la preparación de compuestos enantioméricos específicos como intermediarios en la formación de piperazinas 1,4-disustituidas que son útiles como agentes de conjugación de los receptores de serotonina 1A. Los derivados quirales de mostaza de nitrógeno sirven de reactivos primarios. Este proceso resulta en una secuencia de reacción más sencilla que la que se conocía anteriormente. La síntesis novedosa de piperazinas 1,4-disustituidas genera compuestos intermediarios sintéticos, estables bajo almacenamiento, para los compuestos de la fórmula IX que se muestra arriba.

En el Esquema 1 se muestran varios aspectos de una realización preferida del presente invento:

ESQUEMA 1



Refiriéndonos al Esquema 1, (S)-2-[(metilsulfonil)oxi]propionato está disponible comercialmente, o dichos triflatos de lactato pueden prepararse fácilmente a partir de los alquil-lactatos correspondientes, por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos de Prasad y colab., J.Chem.Soc.Perkin Trans I, 1991, 3331 y Wang y Xu, Tetrahedron 54, 12597, 1998. La bis(2-cloroetil)amina se libera en forma de base libre de su sal clorhídrica. La reacción del primer paso en el Esquema 1 se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte en el cual los materiales iniciales son solubles, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, dietiléter, metiléter terc-butílico, cloruro de metileno, clorobenceno, trifluorometilbenceno o tolueno. La temperatura no es un factor crítico, y apropiadamente podrá ser entre 0° C y alrededor de 50° C, preferiblemente entre la temperatura de baño de hielo y la temperatura ambiente. Las temperaturas más altas promueven un proceso de

eliminación indeseable. Por lo general, la reacción se procesa durante 4 a 6 horas, aunque los tiempos de revolvimiento prolongados hasta 18 - 24 horas no son perjudiciales. Los rendimientos del compuesto correspondiente de la fórmula II podrán ser tan altos como del 83%, pero más típicamente, los rendimientos quedan dentro de la gama del 50 al 65%. El tetrahidrofurano es un disolvente óptimo; no obstante, es muy sensible a la presencia de rastros de ácido triflico o anhídrido triflico que podrán iniciar la polimerización parcial del tetrahidrofurano, y el material gelatinoso resultante complica el aislamiento del producto.

Una realización preferida de este invento consiste en un proceso de un solo paso, donde el compuesto II se prepara en clorobenceno en forma de sal triflica cristalina y se usa para alquilar 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-amina en clorobenceno para formar el compuesto III. El compuesto de la fórmula II podrá reaccionarse con 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-amina al refluir el clorobenceno durante un período de alrededor de 8 a alrededor de 18 horas. Por ende, el compuesto de la fórmula III podrá efectuarse de forma concatenada, usando un disolvente de clorobenceno y continuando sin necesidad de aislamiento interino del compuesto de la fórmula II.

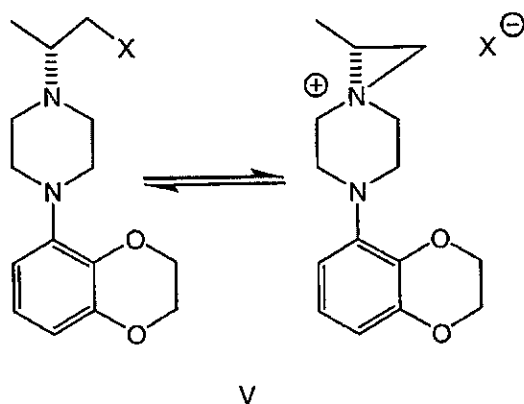
Puede aislarse un aminoéster del compuesto de la fórmula III en forma de base libre o convertirse en una sal clorhídrica estable. Alternativamente, el compuesto de la fórmula III se obtiene mediante la condensación de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-amina con una base libre del compuesto de la fórmula II bajo condiciones similares, y ambos intermedios II y III se usan en estado crudo en los pasos subsiguientes.

Una realización preferida para la formación del compuesto de la fórmula III del compuesto de la fórmula II consiste en la reacción con amino-benzodioxina según se ilustra en el Esquema I. En otra realización de este invento, se usa una fenilamina en vez del amino-benzodioxano, donde el fenilo podrá sustituirse con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, metoxi, halometilo, dihalometilo y trihalometilo.

Los intermedios del compuesto de la fórmula III pueden reducirse al alcohol de la fórmula IV mediante el uso de agentes reductores. La reacción se realiza mediante métodos convencionales bien conocidos a las personas versadas en el arte, por ejemplo, mediante el uso de un hidruro metálico complejo o un agente reductor borónico bajo condiciones no epimerizantes.

En una realización preferida del proceso de este invento la reducción se lleva a cabo bajo reflujo en éter o tetrahidrofurano a 20 - 40° C, usando hidruro aluminico de litio. La pureza enantiomérica del alcohol aislado IV es del 98% o más, según se determina en una columna quiral usando una muestra de IV racémico como referencia.

En un aspecto adicional de este invento, el alcohol del compuesto de la fórmula IV podrá tratarse con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base orgánica en cloruro de metileno para producir el compuesto intermedio de la fórmula V. En una realización alternativa, el alcohol de la fórmula V o su sal clorhídrica se calienta con cloruro de tionilo bajo en cloroformo de reflujo para obtener una sal clorhídrica del compuesto de la fórmula V.



Dependiendo de la naturaleza del grupo de intercalación X, la acidez del medio, la concentración o polaridad del disolvente, estas piperazinas podrán existir en equilibrio con especies de 6-aza-3-azoniaspiro[2,5]octano

El presente invento consiste adicionalmente en los compuestos novedosos de las fórmulas II, III y IV. Las realizaciones preferidas de los mismos incluyen:

metiléster de N,N-bis(2-cloroetil)-(R)-alanina, trifluorometanosulfonato;

etiléster de N,N-bis(2-cloroetil)-(R)-alanina, trifluorometanosulfonato;

etiléster de ácido (R)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)- $\alpha$ -metil-1-piperazinacético;

etiléster de ácido (R)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)- $\alpha$ -etil-1-piperazinacético;

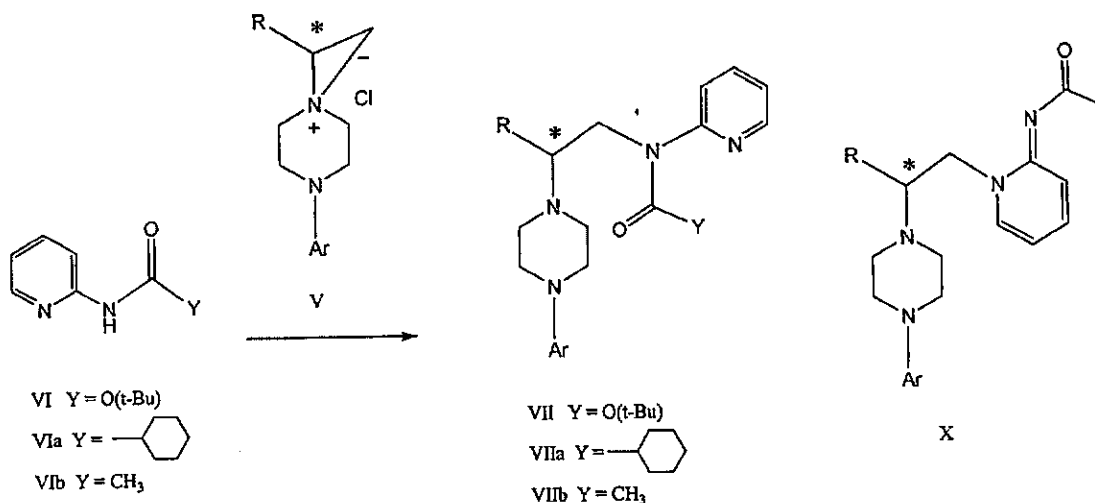
metiléster de ácido (R)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)- $\alpha$ -metil-1-piperazinacético;

metiléster de ácido (R)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)- $\alpha$ -etil-1-piperazinacético;

(R)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)- $\beta$ -metil-1-piperazinetanol; y

(R)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)- $\beta$ -etil-1-piperazinetanol.

El compuesto V puede reaccionarse con un compuesto de la fórmula VI para formar un compuesto de la fórmula VII. 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;



La funcionalidad aminopiridílica se introduce mediante desplazamiento. No es evidente en apariencia ni del 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 de intercalación, para dar VIIa. En el curso del desarrollo de este invento, observamos que el anión de los compuestos alcanólos (es decir, VIb), reaccionan con V (X = Cl) para dar 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, más preferiblemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi.

Este invento contempla una 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 liberada 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, alcanol y alcoxi incluyen grupos alquilos 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 de manera de limitar el alcance de este invento.

#### **EJEMPLO 1**

##### **Etiléster de N,N-bis(2-cloroetil)-(R)-alanina, trifluorometanosulfonato**

Se extrae una suspensión de clorhidrato de bis(2-cloroetil)amina (0,392 g; 2,1 mmol) en hidróxido sódico acuoso 5N (3 mL) con éter (2x 10 mL) y los extractos combinados se lavan con una cantidad mínima de agua y salmuera saturada. La solución etérea se seca rápidamente sobre sulfato de magnesio y se filtra. Se añade tetrahidrofurano (2 mL) al filtrado, y se remueve cuidadosamente el éter bajo presión reducida sobre una unidad de evaporación rotatoria sin calentamiento. El residuo se mezcla con una solución de etil-(S)-2-[(metilsulfonil)oxi]-propionato (0,5 g; 2 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL). Después de revolver la mezcla de reacción durante 24 horas a temperatura ambiente, no hay precipitado visible. Los materiales volátiles se remueven bajo presión reducida y el aceite viscoso restante se disuelve en éter (8 mL), y la solución ligeramente turbia se filtra después de 60 minutos. El filtrado se trata a gotas con n-heptano para inducir la cristalización; el coeficiente final de n-heptano/éter es 1:3. La sal cristalina se recoge mediante filtración y se lava rápidamente con una alícuota pequeña de éter. Se obtiene 0,653 g (rendimiento del 83,3%) de etiléster N,N-bis(2-cloroetil)-(R)-alanina, trifluorometanosulfonato; mp 73-74,5° C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,76 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 3,87 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 4,35 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,57 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 9,02 (b, 1H).

#### **EJEMPLO II**

##### **Etiléster de ácido (R)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-α-metil-1-piperazinacético**

Se añade una solución de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-amina (0,327 g; 2,16 mmol) en clorobenceno (2 mL) a una solución de etiléster de N,N-bis(2-cloroetil)-(R)-alanina (sal de ácido trifluorometanosulfónico; 0,850 g; 2,16 mmol) en el mismo disolvente (2 mL). La mezcla de reacción revuelta se calienta a 130° C durante 15 horas, se remueven los materiales volátiles en un evaporador rotatorio, y el residuo semisólido se divide por partición entre bicarbonato de sodio al 10% (15 mL) y éter. Los extractos orgánicos se lavan

con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio y se filtran. La CCF (cloroformo) muestra la formación de un producto nuevo con  $R_f$  0,15, etiléster de ácido (R)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)- $\alpha$ -metil-1-piperazinacético. Con la adición de HCl etéreo 1N, el etiléster de ácido (R)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)- $\alpha$ -metil-1-piperazinacético se convierte en su sal clorhídrica que se recoge mediante filtración; 0,615 g (80%, mp 168 - 171° C. La sal puede recrystalizarse a partir de etanol-éter o acetona-éter.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,58 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 3,16 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 4,23 (m, 4H), 4,26 - 4,38 (m, 3H), 4,48 (b, 4H), 6,52 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,76 (t, J = 8 Hz, 1H), 11,3 (b, < 1H).

### **EJEMPLO III**

#### **(R)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)- $\beta$ -metil-1-piperazinetanol**

La sal clorhídrica preparada en el ejemplo II (1,07 g; 3 mmol) se suspende en bicarbonato sódico acuoso al 5% (6 mL) y se extrae con éter. La fase orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca rápidamente sobre sulfato de magnesio y se filtra. El filtrado se añade a una suspensión revuelta de hidruro aluminico de litio (0,34 g; 9 eq) y la mezcla se calienta hasta reflujo leve durante 3 horas. Después de enfriarse, se descompone con agua (1 mL) y ácido clorhídrico 0,5N (7 mL). La capa acuosa se separa, se vuelve básica con bicarbonato de sodio al 10% y se extrae de nuevo con éter. Los extractos combinados se lavan con cantidades pequeñas de agua y salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan. El producto aceitoso (0,69 g; rendimiento del 82%) se cristaliza lentamente al dejarse en reposo, y puede recrystalizarse de n-butanol/n-heptano; mp 92° C; pureza enantiomérica del 98%;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,03 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,74 (m, 2H), 2,97 (m, 3H), 3,14 (m, 4H), 3,42 (t, J = 11 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 11 Hz,  $J_1$  = 5 Hz, 1H), 4,35 (sim m, 4H), 6,53 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 7,9 Hz, 1H).

### **EJEMPLO IV**

#### **Etiléster de ácido (R)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)- $\alpha$ -metil-1-piperazinacético**

Se libera una base libre de bis(2-cloroetil)amina mediante partición de su sal clorhídrica entre hidróxido de sodio acuoso 5N y cloruro de metileno, de manera analógica a la usada para el Ejemplo I. Luego, la bis(2-cloro-etil)amina aislada (0,94 g; 6,56 mmol) se añade en dos alícuotas sobre 1 hora a una solución revuelta de (S)-2-[(metilsulfonil)oxi]propionato (0,82 g; 3,28 mmol) en clorobenceno (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se revuelve durante 2 horas adicionales, el precipitado sólido se filtra y se lava con un volumen pequeño de clorobenceno. El filtrado se mezcla con una solución de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-amina (0,46 g, 3 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 18 horas. Después de enfriarse, el producto se vuelve básico con bicarbonato de sodio acuoso al 5% (20 mL) y se extrae dos veces con éter (50 mL). Los extractos combinados se lavan con agua, salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio y se filtran. El filtrado se concentra al vacío para rendir un producto crudo que puede reducirse directamente o pasarse por un tapón de gel de sílice en cloroformo para obtener el compuesto III (0,49 g; rendimiento general del 50%). El material es idéntico al descrito en el Ejemplo II.

### **EJEMPLO V**

#### **(R)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)- $\beta$ -metil-1-piperazinetanol**

Una base libre de bis(2-cloroetil)amina (28,4 g; 0,2 mol) se libera de su sal clorhídrica según se describe en el Ejemplo IV y se mezcla con una solución de (S)-2-[(metilsonfonil)oxi]-propionato (20 g; 0,08 mol) en clorobenceno (150 mL). La mezcla se revuelve durante 3 horas a temperatura ambiente y la pasta espesa resultante se lava con agua (100 mL) y bicarbonato de sodio al 10% (100 mL). La fase orgánica se transfiere a un matraz que contiene 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-amina (9,6 g; 0,064 mol) y la mezcla de reacción se deja refluir con revolvimiento durante 18 horas. Aparece una cantidad pequeña de precipitado amarillo. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se agita con bicarbonato de sodio acuoso al 10% (55 mL) durante 1 hora. La capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se disuelve en tetrahidrofurano (50 mL) y se añade a gotas a una suspensión revuelta de hidruro aluminico de litio (9,1 g; 0,24 mol) en tetrahidrofurano (50 mL). La mezcla se calienta a 40° C durante 90 minutos, se enfría y se descompone mediante la adición a gotas de acetato de etilo (200 mL). Luego, el producto se extrae con ácido clorhídrico 2N (500 mL), la porción acuosa se lava tres veces con acetato de etilo (150 mL) y se vuelve básica con hidróxido de sodio 10N para reextraer el producto con acetato de etilo (2 x 200 mL). Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan al vacío. El aceite residual se cristaliza en reposo, y en el análisis CCF (hexano-acetato de etilo 3:2), produce manchas conjuntas con el alcohol del Ejemplo III. Los datos espectroscópicos y la pureza enantiomérica son idénticos a los presentados en el Ejemplo III. Rendimiento general 9,1 g (51%) en base a 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-amina.

### **EJEMPLO VI**

#### **Cloruro de 6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1-metil-6-aza-3-azoniaspiro [2,5]octano**

Una solución del alcohol preparado de acuerdo con el Ejemplo III (0,5 g; 1,8 mmol) en cloruro de metileno (15 mL) se trata con trietilamina (0,2 g; 1,98 mmol). La mezcla se revuelve sobre un baño de hielo y se añade a gotas una solución de cloruro de metanosulfonilo (0,24 g; 2,1 mmol) en cloruro de metileno (2 mL). Después de 20 minutos, se quita el baño de hielo y la mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente toda la noche. La solución resultante se lava sucesivamente con una cantidad pequeña de agua, bicarbonato de sodio acuoso al 5% y salmuera, luego se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. Los materiales volátiles se remueven en un evaporador rotatorio para rendir un producto aceitoso (0,5 g).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,55 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 2,54 (dd,  $J = 15$  Hz,  $J_1 = 7,5$  Hz, 1H), 2,64 – 2,81 (m, 5H), 3,11 (m, 4H), 4,11 (sim m, 1H), 4,27 (m, 4H), 6,52 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 6,57 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,76 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H).

### EJEMPLO VII

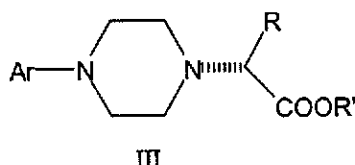
#### **(R)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1-(2-cloro-3-metiletil)piperazina**

Una solución del alcohol preparado de acuerdo con el Ejemplo III (0,3 g; 1,08 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se acidifica con HCl etéreo, la solución resultante se evapora y el residuo semicristalino se tritura con éter. Después de decantar, el material se cristaliza a partir de acetonitrilo-éter, mp 207 – 210° C. Esta sal (0,35 g) se suspende en cloroformo (6 mL), se añade cloruro de tionilo (0,2 g) y la mezcla se somete a reflujo durante 8 horas. La solución restante se deja enfriar, se remueven los materiales volátiles al vacío, y el residuo se extrae con tolueno y se seca. La CCF (hexano-acetato de etilo 3:2) no muestra la presencia del material inicial de alcohol. <sup>1</sup>H NMR (300MHZ, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,56 (d, J = 7 Hz, 3H), 3,45 (m, 6H), 4,64 (m, 2H), 4,75 (m, 1H); el espectro también muestra la presencia de especies de aziridinio. El producto puede usarse directamente para la alquilación de 2-(*terc*-butoxicarbonil-amino)piridina.

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.

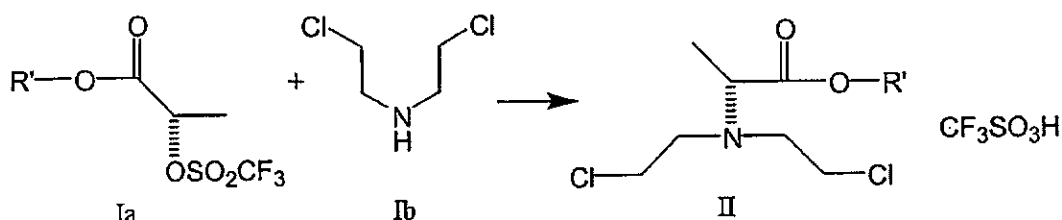
## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación estereoselectiva de un compuesto de la fórmula III



donde R y R' representan, cada uno independientemente, un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo; Ar representa un dihidrobenzodioxinilo o benzodioxinilo, o fenilo sustituido opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, metoxi, halometilo, dihalometilo y trihalometilo;

cuyo proceso consiste en la reacción de un compuesto de la fórmula Ia y un compuesto de la fórmula Ib para formar un compuesto de la fórmula II,



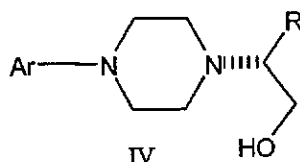
y la reacción adicional del compuesto de la fórmula II con un compuesto arilamino, Ar-NH<sub>2</sub>, donde AR se define según se indica arriba, para producir un compuesto de la fórmula III.

2. El proceso de la reivindicación 1, donde dicho proceso se lleva a cabo de manera concatenada, sin aislar el compuesto de la fórmula II.

3. El proceso de la reivindicación 1 ó 2, donde el compuesto de la fórmula III es un enantiómero-S esencialmente puro.

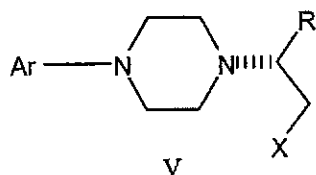
4. El proceso de la reivindicación 1 ó 2, donde el compuesto de la fórmula III es un enantiómero-R esencialmente puro.

5. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 4, que adicionalmente consiste en la reducción de un compuesto de la fórmula III para formar un compuesto de la fórmula IV



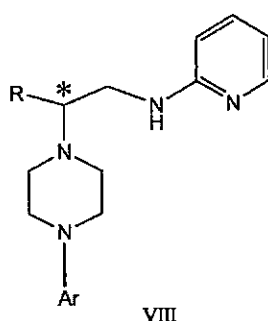
donde Ar y R son como se definen en la reivindicación 1.

6. El proceso de la reivindicación 5, que adicionalmente consiste en la conversión de un compuesto de la fórmula IV en un compuesto de la fórmula V

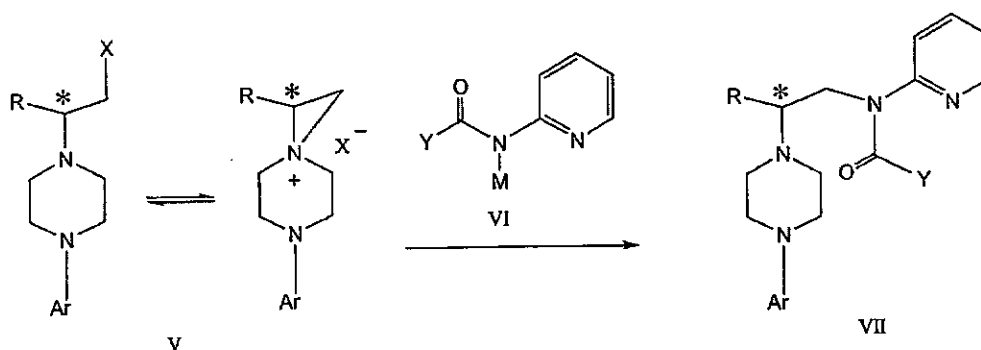


donde X representa un grupo de intercalación seleccionado independientemente del grupo integrado por bromina, cloro, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo y p-bromofenilsulfonilo, y Ar y R son como se definen en la reivindicación 1.

7. El proceso de la reivindicación 6, que adicionalmente consiste en la conversión de un compuesto de la fórmula V en un compuesto de la fórmula VIII

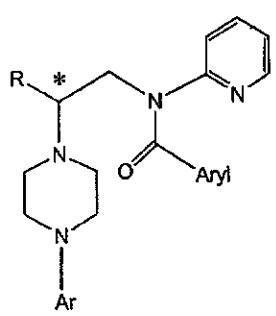


donde Ar y R son como se definen en la reivindicación 1, cuya conversión consiste en los pasos de: reaccionar el compuesto de la fórmula V con un compuesto de la fórmula VI en un disolvente aprótico



donde M es un metal alcalino 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, y tratar el compuesto de la fórmula VII con un ácido prótico para formar un compuesto de la fórmula VIII.

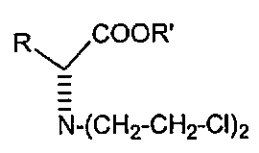
8. El proceso de la reivindicación 7, que adicionalmente consiste en la conversión de un compuesto de la fórmula VIII en un compuesto de la fórmula IX



IX

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, alcoxycarbonilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, nitrilo y amido, cada uno de los cuales no tiene más de seis átomos de carbono, tratando el compuesto de la fórmula VIII 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 IX.

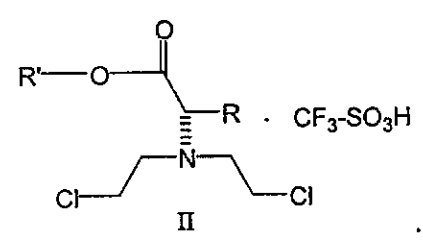
9. Un compuesto de la fórmula II



II

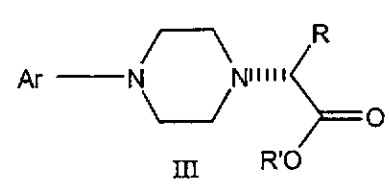
donde R y R' representa cada uno independientemente el alquilo más bajo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, y los isómeros ópticos y sales del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, donde dicha sal es:



II

11. Un compuesto de la fórmula III

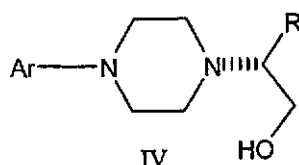


III

donde R y R' representan, cada uno independientemente, un alquilo más bajo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y Ar representa un dihidrobenzodioxinilo o benzodioxinilo, o fenilo sustituido opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, metoxi, halometilo, dihalometilo y trihalometilo, y los isómeros ópticos de los mismos.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, donde Ar representa 2,3-dihidrobenzodioxin-5-ilo.

13. Un compuesto de la fórmula IV



donde Ar representa un dihidrobenzodioxinilo o benzodioxinilo, o fenilo sustituido opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independiente de halógeno, metoxi, halometilo, dihalometilo y trihalometilo y los isómeros ópticos de los mismos.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, donde Ar representa 2,3-dihidro-benzodioxin-5-ilo.

15. Un compuesto seleccionado del grupo integrado por:  
metiléster de N,N-bis(2-cloroetil)-(R)-alanina, trifluorometanosulfonato;  
etiléster de N,N-bis(2-cloroetil)-(R)-alanina, trifluorometanosulfonato;  
etiléster de ácido (R)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)- $\alpha$ -metil-1-piperazinacético;  
etiléster de ácido (R)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)- $\alpha$ -etil-1-piperazinacético;  
metiléster de ácido (R)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)- $\alpha$ -metil-1-piperazinacético;  
metiléster de ácido (R)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)- $\alpha$ -etil-1-piperazinacético;  
(R)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)- $\beta$ -metil-1-piperazinetanol; y  
(R)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)- $\beta$ -etil-1-piperazinetanol  
y los isómeros ópticos de los mismos.

**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE  
PCT**

PATENTE DE INVENCION      [ x ]

MODELO DE UTILIDAD      [   ]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente      [ x ] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud      [ x ] 1
- ◆ Descripción de la invención      [ x ] 29
- ◆ 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



**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

2020  
Bogotá, D.C.,

**Doctor:**  
ALICIA LLOREDA RICAURTE  
Apoderado  
WYETH

**Oficio N°** 00040

|                |                            |                  |
|----------------|----------------------------|------------------|
| <b>ASUNTO:</b> | Radicación N°              | 04-88230         |
|                | Solicitud internacional    | PCT/US2003/07176 |
|                | 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 Oct 2004.