

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-088230- -00009-0000

Fecha: 2008-11-04 15:57:26 Dep. 2020 NULCREACION:
Tra. 11. PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 26

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-WYETH.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE PIPERAZINAS QUIRALES 1,4-DISUSTITUIDAS".-Clase C07D 319/18.-Expediente número 04-088.230.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el de 4 de Julio de 2008, y a mi memorial de plazo de 23 de Septiembre de 2008.

2. Con el fin de responder las objeciones presentadas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico **No. 1573** bajo el acápite de Claridad del capítulo Reivindicatorio, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **MODIFICACIONES VOLUNTARIAS, CAPÍTULO DESCRIPTIVO.**

Antes de responder a las mencionadas objeciones, me permito manifestar que es deseo del solicitante realizar modificaciones sobre la memoria descriptiva de la solicitud en estudio, las cuales obedecen a la corrección de errores materiales cometidos al momento de la traducción al idioma Español de la solicitud original, en concordancia con lo contemplado en el Artículo 34 de la Decisión 486.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

Me permito resaltar que dichas modificaciones no constituyen de forma alguna una ampliación del alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se están sustituyendo términos incorrectamente traducidos o se están incluyendo omisiones que restan claridad al texto.

Así, se han realizado las siguientes modificaciones:

- Página 1: Se ha sustituido la expresión "*alquilo más bajo*" por su correcta traducción "*alquilo inferior*", término que es corrientemente usado en el ámbito de las patentes y que corresponde a la expresión inglesa "*lower alkyl*".
- Página 2: Se ha reemplazado el término "*intermedio*" al hacer referencia a compuestos obtenidos en cada uno de los pasos de síntesis, por su traducción correcta "*intermediario*". De igual forma, se sustituyó la expresión "*grupo de intercalación*", que correspondía a la expresión inglesa "*leaving group*", por su traducción correcta "*grupo saliente*". Dichos cambios serían evidentes para la persona versada en la materia, que reconocería estas como expresiones que son de uso corriente en el campo técnico de la invención.
- Página 3: al igual que en el caso anterior se cambió la expresión "*grupo de intercalación*", por "*grupo saliente*".
- Página 5: se ha sustituido el nombre del compuesto "(S)-2-[(*metilsulfonil*)oxi]propionato", por "(S)-2-[(**trifluo**metilsulfonil)oxi]propionato". Esta corrección obedece a que en la solicitud internacional se omitió una parte del nombre del compuesto referenciado, lo cual es evidente si se observa el esquema 1 incluido en esta misma página.
- Página 6: Se han cambiado los términos "*revolvimiento*" y "*refluir*", por sus traducciones correctas "*agitación*" y "*reflujo*". Así mismo, se ha sustituido "*hidruro aluminico de litio*" por el nombre correcto en español de este reactivo: "*hidruro de litio y aluminio*".
- Página 7: Al igual que en casos anteriores, se sustituyó la expresión "*grupo de intercalación*", por "*grupo saliente*".

22
23

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

- Página 8: Se ha sustituido en el Ejemplo "1", por "I". Al igual que en casos anteriores se han sustituido el nombre del compuesto "S)-2-[(*metilsulfonil*)oxi]propionato", por "S)-2-[(**trifluo***metilsulfonil*)oxi]propionato", y "revuelta" por "en agitación".
- Página 9: Se han realizado los siguientes cambios: "revuelta" por "agitación", "hidruro aluminico de litio" por "hidruro de litio y aluminio", "S)-2-[(*metilsulfonil*)oxi]propionato", por "S)-2-[(**trifluo***metilsulfonil*)oxi]propionato", "analógica" por "análoga".
- Página 10: Se han sustituido los términos "revuelve" y "revolvimiento" por "agita" y "agitación".

Finalmente me permito reiterar que las mencionadas modificaciones clarifican el texto, toda vez que lo ajustan a las expresiones corrientemente empleadas en este campo de la técnica, y por lo tanto no amplían de ninguna forma el alcance de la solicitud.

4. CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

En su Concepto Técnico No. 1573 el Señor Examinador objeta la claridad del capítulo reivindicatorio de la presente solicitud señalando puntualmente algunas de las reivindicaciones presentadas.

Con el fin de responder a estas objeciones, a continuación se presentarán argumentos técnicos, y se discutirán modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio que hacen que dicho capítulo se ajuste completamente a los lineamientos establecidos por la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones.

- (i) En primera instancia, el Señor Examinador señala que en la reivindicación 1 presentada se *"debe indicar de forma más concreta los catalizadores y las condiciones de reacción que se llevan a cabo en las diferentes etapas del proceso e incluir las etapas de reducción del compuesto de fórmula (III) para formar el compuesto de fórmula (IV) y la conversión de éste al compuesto de fórmula (V)"*.

83
79

A este respecto me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que la reivindicación 1 tal como ha sido presentada es completamente clara para la persona versada en la materia, a la cual va dirigida la presente solicitud, y la introducción de condiciones experimentales más detalladas sería una limitación injusta, toda vez que dicha persona versada en la materia reconocería que la reacción que ocurre en el proceso reclamado puede llevarse a cabo en diferentes condiciones.

El proceso de la reivindicación 1 considera la obtención de un compuesto acíclico II y su posterior ciclización con una anilina para obtener piperazinas quirales 1,4 sustituidas.

En relación con este proceso, la descripción de la solicitud en estudio señala claramente que *"la reacción del primer paso del esquema 1 se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte en el cual los materiales iniciales son solubles..."* (página 5), por lo que la escogencia de un disolvente o de otro dependerá de los significados particulares de los sustituyentes R, R' y Ar y de la solubilidad de los compuestos empleados como reactivos.

De igual forma, la descripción de la solicitud resalta que para esta reacción la temperatura no es un factor crítico en el curso de la reacción, y que en general es apropiada entre 0 °C y 50 °C (página 5).

Por lo tanto, si se restringiera la reivindicación 1 a unas condiciones experimentales específicas, saldrían del alcance de dicha reivindicación reacciones que han sido probadas por el solicitante y que son parte constitutiva de la invención.

Consecuentemente, la reivindicación 1 es clara y concisa al reclamar el proceso de obtención de piperazinas 1,4 disustituidas objeto de la invención, toda vez que la persona versada en la materia a partir de ella y de los ejemplos específicos consignados en la descripción podría fácilmente reproducir el proceso allí reivindicado sin necesidad de ninguna especificación adicional.

Por otro lado, en referencia al señalamiento hecho por el Señor Examinador con respecto a la inclusión de las etapas de reducción del

84/
25

compuesto de fórmula III, o la formación del compuestos V, me permito señalar que, tal como lo revela claramente la descripción de la solicitud (páginas 2, 5 y 8) el objeto principal de la presente invención es el de proporcionar un método para obtener piperazinas 1,4-disustituidas, quirales, preferiblemente como enantiómeros puros, lo cual es realizado con el proceso contemplado en la reivindicación 1:

"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)." (Página 2).

"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." (Página 8).

De esta forma, la persona versada en la materia identificaría que el proceso reclamado en la reivindicación 1 es el que contempla la ciclización e introducción del centro quiral de la molécula, y que los siguientes pasos de obtención de los compuestos de fórmulas IV y V son procesos complementarios, opcionales, que pueden brindar otro tipo de moléculas, con sustituyentes diferentes, pero que no son indispensables para obtener las piperazinas quirales objeto de la invención, toda vez que los compuestos de fórmula III cumplen con estas características.

En relación con anterior, me permito resaltar que dentro de lo revelado en la solicitud es claro que los compuestos de fórmulas IV y V son derivados de dicho compuesto de fórmula III, en los cuales se han cambiado la función sobre el carbono quiral. Así, si bien estos compuestos son también piperazinas quirales 1,4 disustituidas, para su obtención se partió de una molécula en la cual ya existían estas dos características (la quiralidad y el heterociclo sustituido en las posiciones 1 y 4) por lo que los pasos de obtención de dichos compuestos son pasos adicionales del proceso y no son restrictivos para la obtención de moléculas que sean de interés.

485
76

En resumen, si se introdujeran en dicha reivindicación 1 los pasos para obtener los compuestos IV y V, se limitaría el proceso revelado estrictamente a la realización de todos estos pasos, lo cual restringiría inapropiadamente la invención, toda vez que el aporte principal de la solicitud en estudio radica en la obtención de piperazinas quirales donde el carbono quiral es introducido antes de la ciclización de la molécula, es decir el proceso reclamado en la reivindicación 1 que lleva a la obtención de los compuestos de fórmula III.

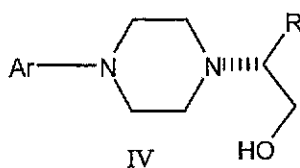
- (ii) En segundo lugar, el Señor Examinador resalta que el proceso descrito en las reivindicaciones 7 y 8 no está relacionado con el proceso considerado en la reivindicación 1, de la cual estas reivindicaciones son dependientes, señalando que *"se debe entonces encadenar el proceso de la reivindicación 1 con el de las reivindicaciones 7 y 8 de tal manera que conformen un solo proceso y definir de manera concreta si los compuestos finales son de fórmula (III) o los de fórmula (III)".*

A este respecto me permito resaltar que, tal como se discutió anteriormente, los procesos contemplados en las reivindicaciones 7 y 8 son pasos opcionales de síntesis que hacen versátil la invención y que permiten proveer diferentes derivados de piperazina quirales 1,4-disustituídos, sin modificar la estereoquímica del carbono quiral.

Con el fin de clarificar que estos procesos son realizaciones preferidas de la invención, pero que no constituyen pasos restrictivos de esta, el solicitante ha modificado la redacción de las reivindicaciones **5, 6, 7 y 8**, haciendo referencia a los sustituyentes fijados en la reivindicación 1, pero siendo independientes de dicha reivindicación.

Así, por ejemplo, la reivindicación 5 modificada se lee como sigue:

"Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula IV



donde Ar y R son como se definen en la reivindicación 1, que comprende la reducción de un compuesto de la fórmula III para formar un compuesto de la fórmula IV."

Consecuentemente, estas modificaciones clarifican que si bien los procesos de obtención de piperazinas 1,4 disustituidas considerados en las reivindicaciones 5 a 8 son parte fundamental de la invención, dichos procesos sólo aportan el cambio en el grupo funcional sobre la cadena carbonada quiral ya formada, y no son pasos fundamentales para obtener compuestos de interés, sino que son opcionales y aportan versatilidad a los productos sintetizados por medio de la invención, toda vez brindan nuevos tipos de piperazinas sustituidas sin afectar la quiralidad de la molécula.

- (iii) Finalmente el Señor Examinador resalta que las reivindicaciones 9 a 15 "corresponden a compuestos de fórmulas (II), (III) y (IV) que son intermediarios de síntesis del proceso de la reivindicación 1, por lo tanto deben estar ligados a éste haciéndolos dependientes de la reivindicación independiente que se refiere al proceso objeto de la invención".

Acatando esta objeción, se han modificado las reivindicaciones 9 a 15 de forma tal que hagan referencia a las reivindicaciones de proceso en las cuales intervienen los compuestos reclamados.

Así, se han introducido las expresiones: "como se muestra en la reivindicación 1" en las reivindicaciones **9** y **11**, "como se muestra en la reivindicación 5" en la reivindicación **13**, y "Un compuesto de fórmula II, III ó IV de acuerdo con las reivindicaciones 9 a 14" en la reivindicación **15**.

87
23

De esta manera se clarifica que los compuestos reclamados están involucrados en los procesos que son objeto de la solicitud.

Me permito resaltar que las modificaciones expuestas anteriormente no constituyen de forma alguna una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que están encaminadas a aportar a la claridad del capítulo reivindicatorio.

Por último, me permito señalar que un indicio sobre la patentabilidad de las reivindicaciones presentadas lo constituye el hecho que la Oficina de Marcas y Patentes de Estados Unidos concedió el beneficio de patente como US7019137B2, a una solicitud análoga a la presente, que contiene entre otras las mismas reivindicaciones presentadas ante ese Despacho.

5. **CONCLUSIÓN.**

Finalmente, me permito manifestar que las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, así como los argumentos técnicos expuestos hacen que dicho capítulo sea totalmente claro y conciso al reclamar el objeto de la invención, y por lo tanto la solicitud en estudio cumple a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 30 de la Decisión 486.

6. Anexo me permito presentar:

- i) Recibo número 08-84,529, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;
- ii) Copia de la página Resumen, Objeto y finalidad de la invención y de las páginas 1 a 11 de la descripción de la solicitud, en donde se han realizado las modificaciones señaladas en el presente memorial; y
- iii) Copia del nuevo capítulo reivindicatorio, correspondiente a las páginas 12 a 15, constituido por **15** reivindicaciones, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

88
29

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

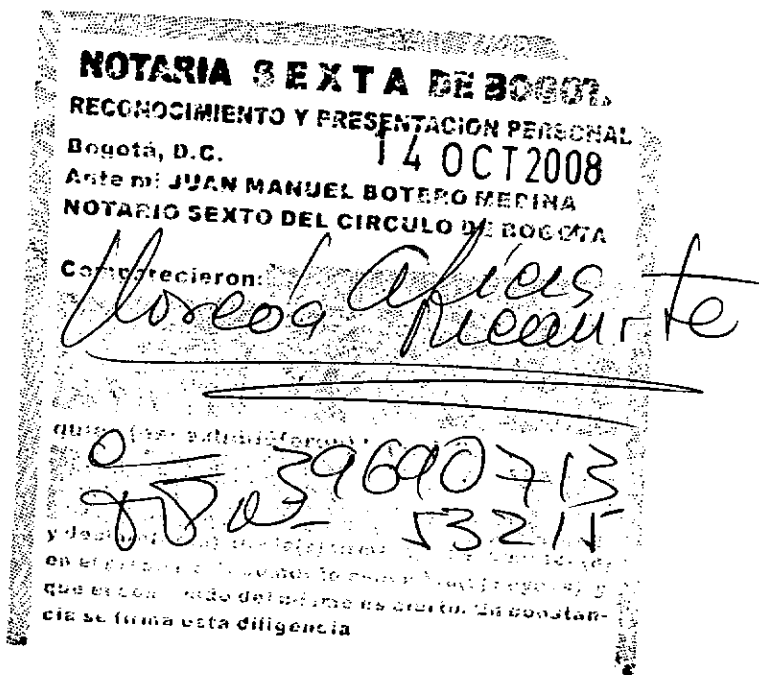
Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

7. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

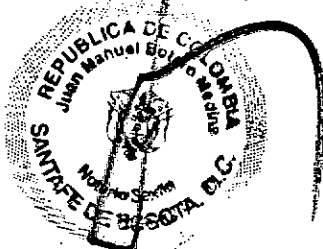

ALICIA LLORED RICAURTE

T.P. 53.215




ALICIA LLORED RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



89
80

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-088230- -00009-0000

Fecha: 2008-11-04 15:57:26 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTARQUE Folios: 26

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 84,529
FECHA : OCTUBRE 27 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80211740	27/10/2008	9,353,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

90
87

**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 mismo. Las piperazinas 1,4-disustituidas actúan como agentes de conjugación del receptor 5HT1A útiles en el tratamiento de trastornos del Sistema Nervioso Central (SNC).

82

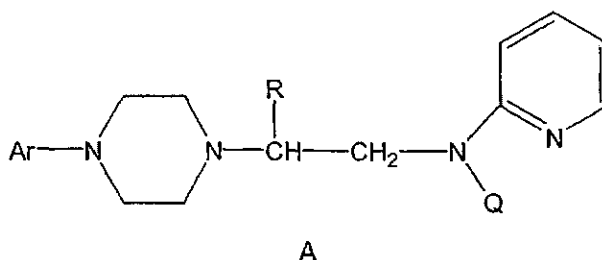
PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE PIPERAZINAS QUIRALES 1,4- DISUSTITUIDAS

CAMPO DEL INVENTO

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

ANTECEDENTES DEL INVENTO

Las piperazinas de la fórmula A



donde R es un alquilo inferior, Ar es un arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido y Q es un hidrógeno, CO-alquilo-(inferior), 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 un 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 homoquirales.

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.

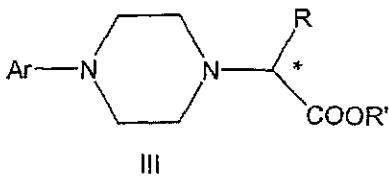
Un enfoque convencional hacia la creación de piperazinas 1,4-disustituidas es mediante la bis-alquilación de aminas primarias con bis(2-cloroetil)aminas, los así llamados gases mostaza de nitrógeno. Se han preparado unas pocas piperazinas ópticamente activas, sin relación estructural a la fórmula A, 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-cloro-etil)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)- α -aminoácidos. El método permite la formación asimétrica de un enlace-C(α),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)sulfoniloxi-ésteres en una reacción con hidrazinas.

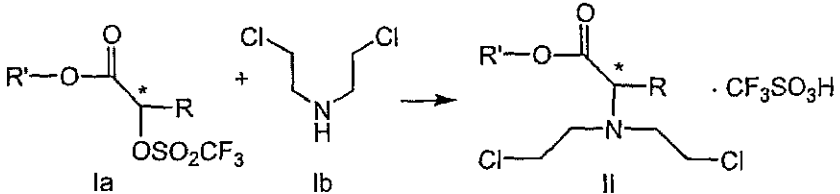
RESUMEN DEL INVENTO

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 C₁-C₃ alquilo; Ar representa un dihidrobenzodioxinilo o benzodioxinilo, o fenilo sustituido opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, metoxi, halometilo, dihalometilo y trihalometilo;

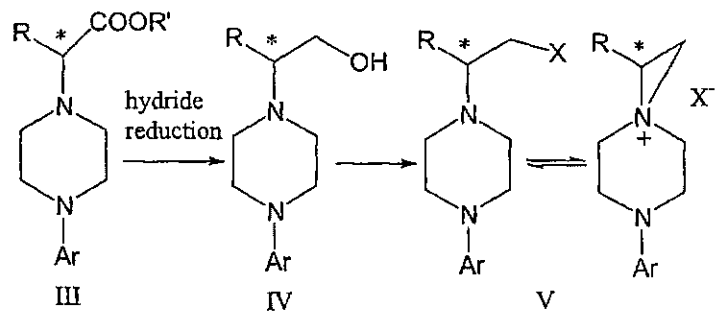
cuyo proceso consiste en la reacción de un compuesto de la fórmula Ia y un compuesto de la fórmula Ib para formar un compuesto de la fórmula II,



y la reacción adicional del compuesto de la fórmula II con un compuesto arilamino, Ar-NH₂, 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 intermediario 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 intermediario de la fórmula IV.

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



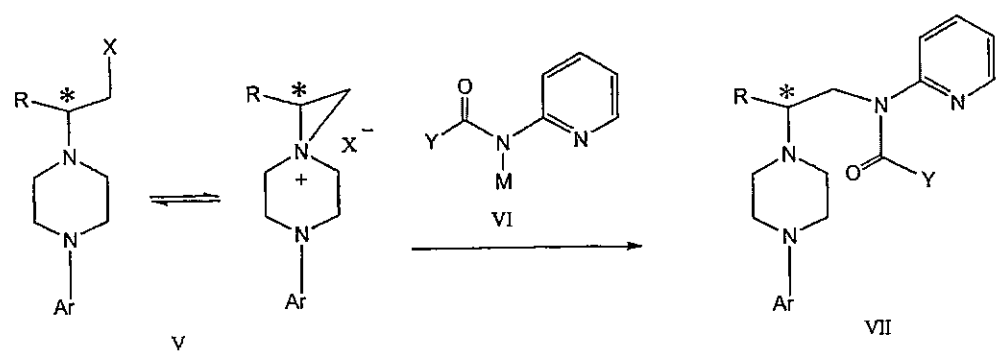
hydride reducción = reducción de hidruros

donde X es un grupo saliente, 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.

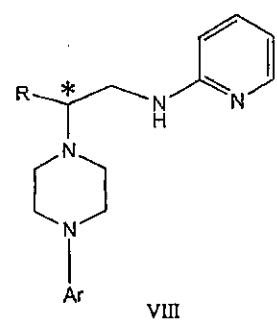
Asimismo, el invento consiste en los siguientes pasos del proceso, en los cuales se usa el compuesto V para preparar los compuestos VII, VIII y IX:

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

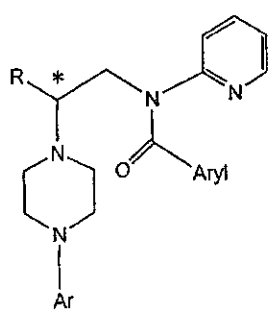


donde M es un metal alcalino (p. ej., Na, Li, K) e Y representa una mitad seleccionada del grupo integrado por C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ alquilo, C₃-C₇ cicloalquilo y C₃-C₇ cicloalcoxi;

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 de aroilo, bromuro de aroilo y anhídrido aroílico, en presencia de una base, a fin de formar un compuesto de la fórmula IX



IX

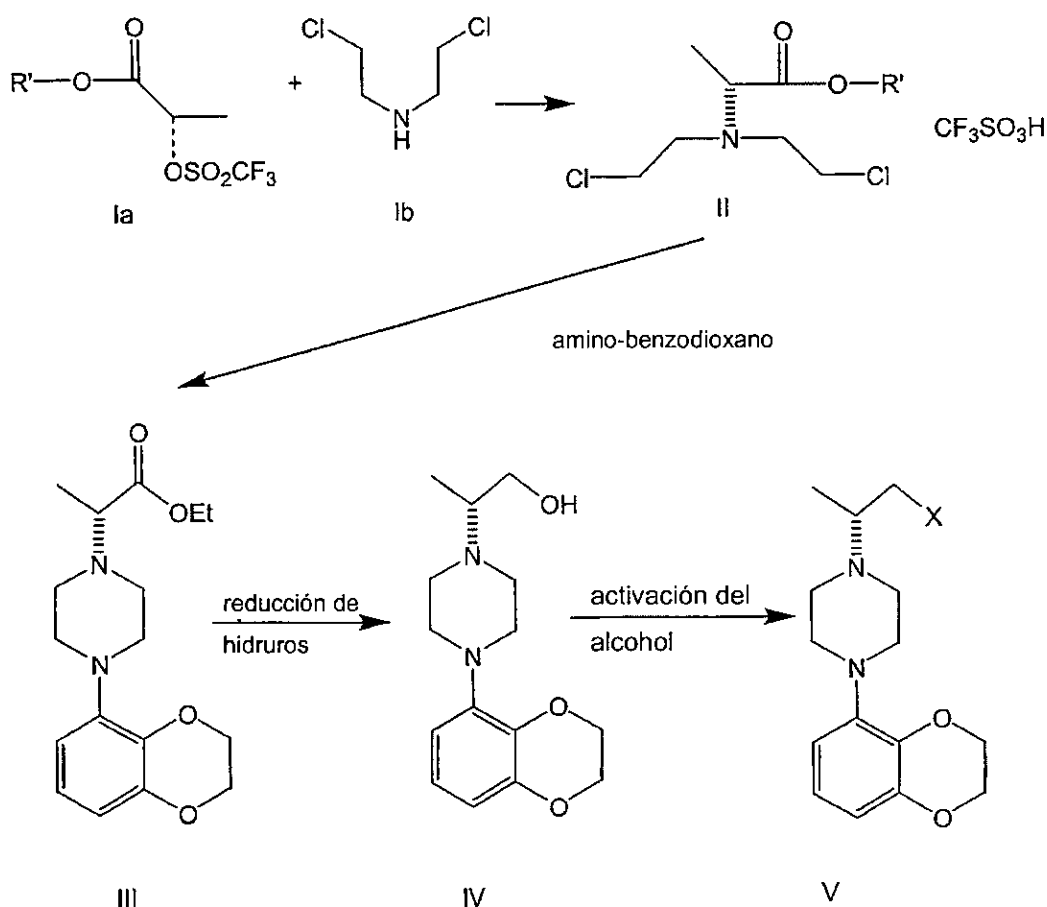
donde Arilo representa un grupo aromático C₆-C₁₂ sustituido opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo integrado por átomos de halógeno, sustituyentes de alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, dihaloalquilo,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

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-[(trifluometilsulfonyl)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

96
82

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 agitación 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 reflujar 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.

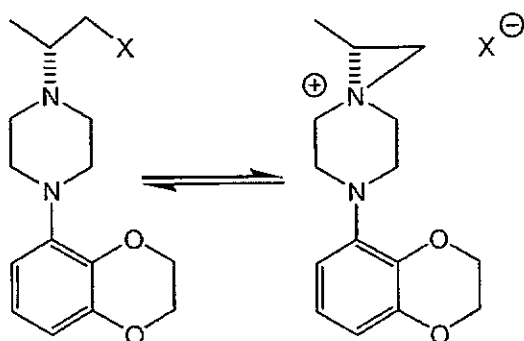
Puede aislarse un aminoéster del compuesto de la fórmula III en forma de base libre o convertirse en una sal clorhídrica estable. Alternativamente, el compuesto de la fórmula III se obtiene mediante la condensación de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-amina con una base libre del compuesto de la fórmula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



V

Dependiendo de la naturaleza del grupo saliente 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)- α -metil-1-piperazinacético;

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

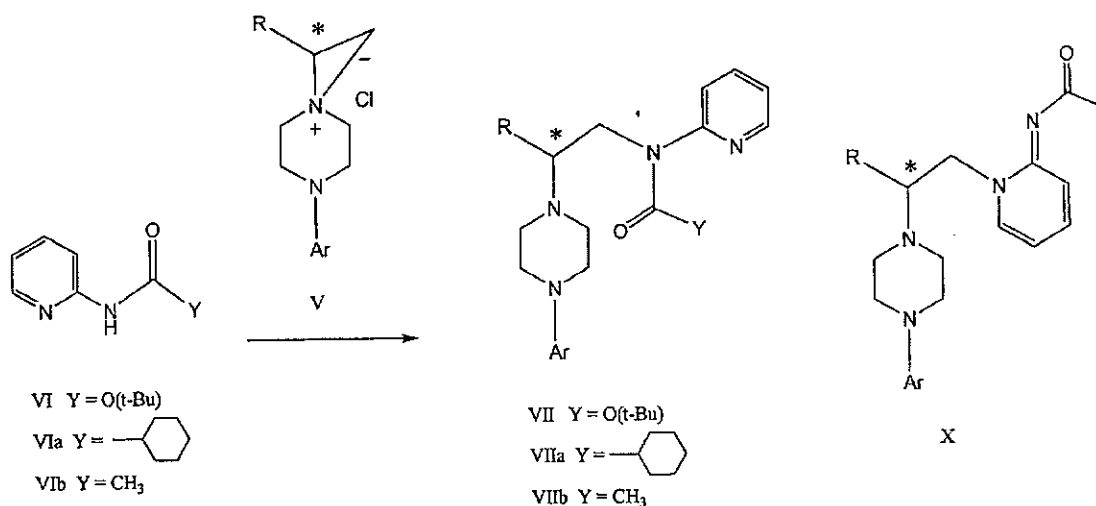
metiléster de ácido (R)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)- α -metil-1-piperazinacético;

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

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

(R)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)- β -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 C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ alquilo, C₃-C₇ cicloalquilo y C₃-C₇ 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 saliente, para dar VIIa. En el curso del desarrollo de este invento, observamos que el anión de los compuestos alcanoílos (es decir, VIb), reaccionan con V (X = Cl) para dar una

39

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 C₁-C₆ 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, alcohol 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 I

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-[(trifluorometilsulfonil)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; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 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 en agitación 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

90

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)- α -metil-1-piperazinacético. Con la adición de HCl etéreo 1N, el etiléster de ácido (R)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)- α -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. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 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)- β -metil-1-piperazinetalol

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 en agitación de hidruro de litio y aluminio (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%; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 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)- α -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 analoga 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-[(trifluorometilsulfonil)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.

100
91

EJEMPLO V

(R)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)- β -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 en reflujo con agitación 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 de litio y aluminio (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 agita 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). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,55 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,54 (dd, J = 15 Hz, J₁ = 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).

401
92

EJEMPLO VII

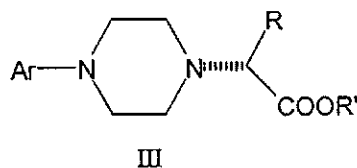
(R)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1-(2-cloro-3-metiletil)piperazina

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. ¹H NMR (300MHZ, DMSO-d₆) 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.

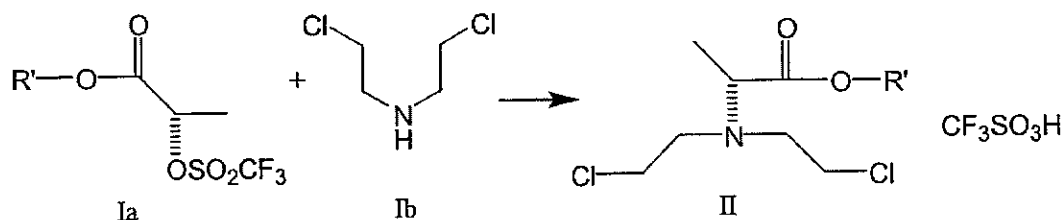
REIVINDICACIONES

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



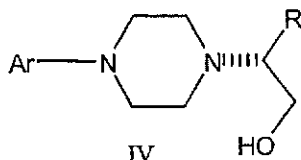
donde R y R' representan, cada uno independientemente, un grupo C₁-C₃ alquilo; Ar representa un dihidrobenzodioxinilo o benzodioxinilo, o fenilo sustituido opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, metoxi, halometilo, dihalometilo y trihalometilo;

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,



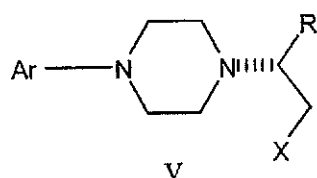
y la reacción adicional del compuesto de la fórmula II con un compuesto arilamino, Ar-NH₂, donde Ar se define según se indica arriba, para producir un compuesto de la fórmula III.

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. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula IV



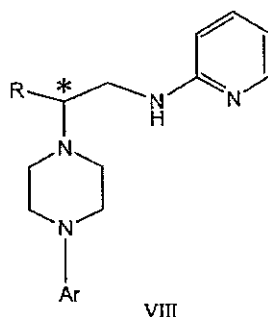
donde Ar y R son como se definen en la reivindicación 1, que comprende la reducción de un compuesto de la fórmula III para formar un compuesto de la fórmula IV.

6. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula V

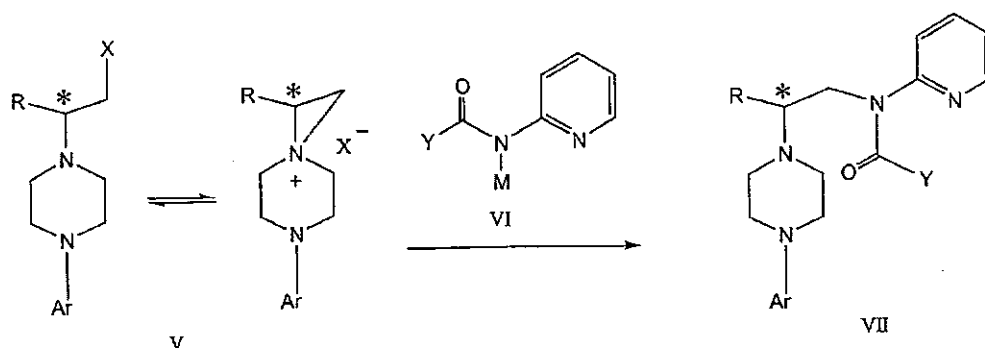


donde X representa un grupo saliente adecuado seleccionado independientemente del grupo integrado por bromo cloro, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo y p-bromofenilsulfonilo, y Ar y R son como se definen en la reivindicación 1; que comprende la conversión de un compuesto de la fórmula IV en un compuesto de la fórmula V.

7. Un proceso para la preparación un compuesto de fórmula VIII

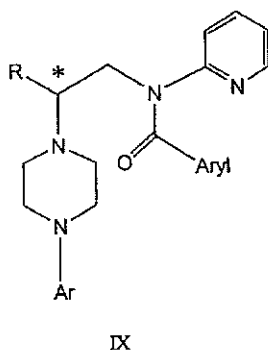


donde Ar y R son como se definen en la reivindicación 1, que consiste en la conversión de un compuesto de la fórmula V en un compuesto de la fórmula VIII, dicha conversión consiste en los pasos de: reaccionar el compuesto de la fórmula V con un compuesto de la fórmula VI en un disolvente aprótico



donde M es un metal alcalino y Y representa una mitad seleccionada del grupo integrado por C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ alquilo, C₃-C₇ cicloalquilo y C₃-C₇ cicloalcoxi, y tratar el compuesto de la fórmula VII con un ácido prótico para formar un compuesto de la fórmula VIII.

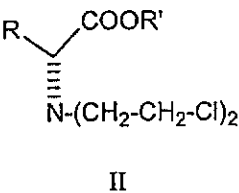
8. Un proceso para la preparación un compuesto de la fórmula IX



104
95

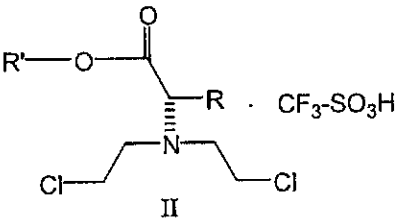
donde Arilo representa un grupo aromático C₆-C₁₂ sustituido opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo integrado por átomos de halógeno, sustituyentes de alquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, nitrilo y amido, cada uno de los cuales no tiene más de seis átomos de carbono, que consiste en la conversión de un compuesto de la fórmula VIII en un compuesto de la fórmula IX, donde la conversión comprende tratar el compuesto de la fórmula VIII con un compuesto aroílico seleccionado de cloruro de aroilo, bromuro de aroilo 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 como se muestra en la reivindicación 1,

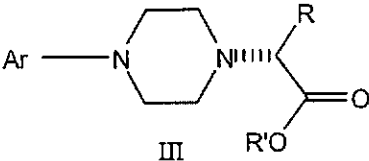


donde R y R' representa cada uno independientemente el alquilo inferior de C₁-C₃, y los isómeros ópticos y sales del mismo.

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



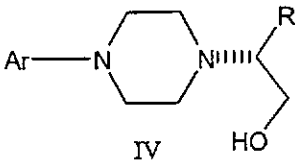
11. Un compuesto de la fórmula III como se muestra en la reivindicación 1,



donde R y R' representan, cada uno independientemente, un alquilo inferior de C₁-C₃ 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 como se muestra en la reivindicación 5,



108
96

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 de fórmula II, III, ó IV de acuerdo con las reivindicaciones 9 a 14 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)- α -metil-1-piperazinacético;
etiléster de ácido (R)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)- α -etil-1-piperazinacético;
metiléster de ácido (R)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)- α -metil-1-piperazinacético;
metiléster de ácido (R)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)- α -etil-1-piperazinacético;
(R)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)- β -metil-1-piperazinetanol; y
(R)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)- β -etil-1-piperazinetanol
y los isómeros ópticos de los mismos.

97

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 04 88230

Clasificación Internacional (IPC): C07D 309/30 y A61K 31/365

Concepto Técnico No. 1822

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒

No. Sol. Internacional	<u>PCT/US03/07176</u>
Fecha de Presentación Internacional.	<u>10/10/2003</u>

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios 90 a 101 modificado según respuesta del solicitante.

Reivindicaciones: Folios 102 a 105 modificado según respuesta del solicitante.

Prioridad: Folio 1 US 60/363,458 del 12/03/2002.

Respuesta del solicitante: Folios 78 a 105.

2. Objeto de la invención

Título: PROCESO PARA LA PREPARACION DE PIPERAZINAS QUIRALES 1,4-DISUSTITUIDAS.

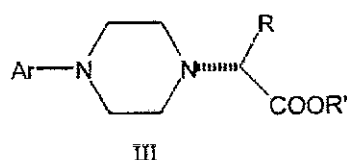
Objeto de la invención:

El objeto de la solicitud consiste en un proceso para la preparación de piperazinas 1,4-disustituidas quirales de fórmula (III) y a sus intermediarios de síntesis.

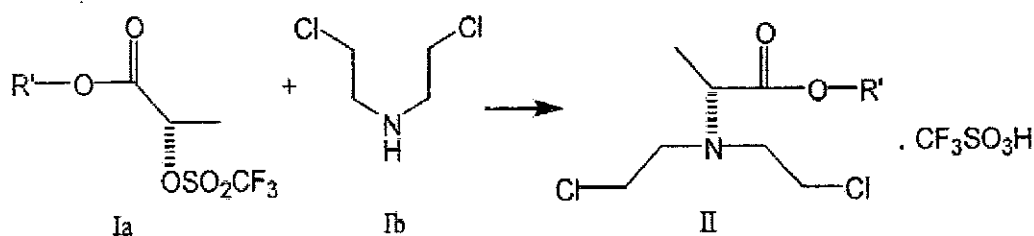
El problema planteado en la solicitud es la necesidad de proveer un nuevo proceso para la preparación de piperazinas 1,4-disustituidas quirales de fórmula (III), preferiblemente como enantiómeros puros.

Para solucionar este problema técnico la solicitud proporciona un proceso de síntesis que contempla la ciclación e introducción del centro quiral para obtener piperazinas 1,4-disustituidas quirales, así como sus intermediarios de síntesis.

Reivindicaciones 1 a 4: Proceso para la preparación estereoselectiva de compuestos de fórmula (III).

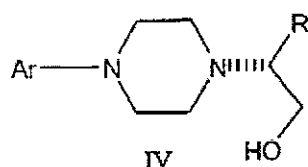


que consiste en la reacción de un compuesto de fórmula (Ia) y un compuesto de fórmula (Ib) para formar un compuesto de fórmula (II)

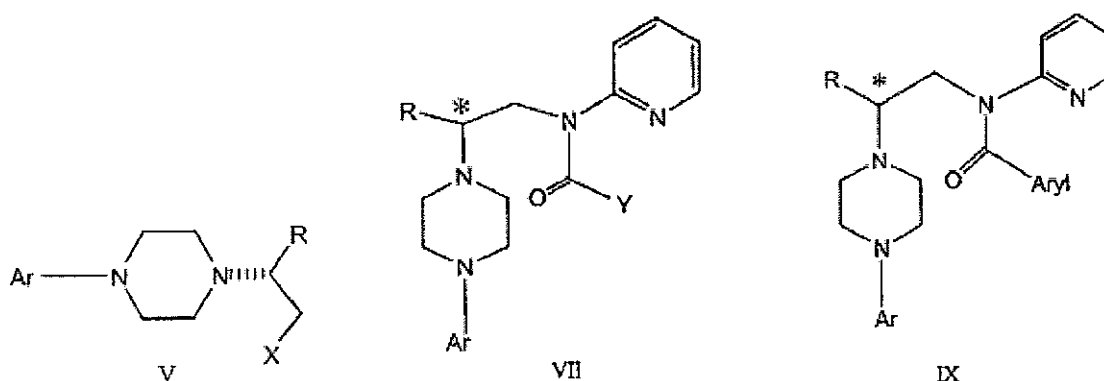


y la reacción adicional del compuesto de fórmula (II) con un arilamino Ar-NH₂ para producir un compuesto de fórmula (III).

Reivindicación 5: Proceso para preparar compuestos de fórmula IV.



Reivindicaciones 6 a 8: Procesos para preparar compuestos de fórmula V, VIII y IX.



Reivindicaciones 9 a 15: Compuestos de fórmula (II), (III) y (IV).

Se catalogó el objeto de la invención según la IPC en las categorías C07D 309/30 y A61K 31/365.

3. De la solicitud de patente

Descripción: (artículo 28 D 486)

La descripción divulga de manera clara y completa la invención para que una persona capacitada en la materia técnica pueda ejecutarla, por lo tanto cumple con el requisito de claridad de acuerdo al artículo 28 de la Decisión 486.

Reivindicaciones: (artículo 30 D 486)

Las reivindicaciones 1 a 15 son claras, concisas, están enteramente sustentadas en la descripción y cumplen con el requisito de claridad, concisión y sustento en la descripción según el artículo 30 de la Decisión 486.

4. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

La solicitud de patente comprende solo una invención y por lo tanto cumple con el requisito de unidad de invención.

5. Es una invención (artículo 15 D 486)

El objeto de la solicitud puede ser considerado como una invención de acuerdo al artículo 15 de la Decisión 486.

6. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486)

El contenido de las reivindicaciones 1 a 15 de la solicitud no se encuentra comprendido dentro de las excepciones a la patentabilidad consideradas en el artículo 20 de la Decisión 486.

7. Reivindicaciones relativas a un uso o a uso distinto (artículos 14 y 21 D 486)

El contenido de las reivindicaciones 1 a 15, no comprende usos ni segundos usos de acuerdo a los artículos 14 y 21 de la Decisión 486.

8. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D 486)

Se evaluaron los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud.

Novedad: (artículo 16 D 486)

Las reivindicaciones 1 a 15 de la solicitud se refieren a un proceso para sintetizar piperazinas 1,4-disustituidas quirales, así como sus intermediarios de síntesis.

Se realizó el estudio de novedad comparando elemento por elemento los compuestos de partida, las etapas del proceso y los intermediarios obtenidos en dicho proceso con los presentes en el estado de la técnica relacionado.

Como resultado de dicho estudio no se encontraron compuestos de partida ni intermediarios de síntesis ni una secuencia de etapas de síntesis igual a las descritas en la solicitud, por lo tanto las reivindicaciones 1 a 15 cumplen con el requisito de novedad según el artículo 16 de la decisión 486.

Nivel Inventivo: (artículo 18 D 486)

Las reivindicaciones 1 a 15 de la solicitud se refieren a un proceso para sintetizar piperazinas 1,4-disustituidas quirales, así como sus intermediarios de síntesis.

El estado de la técnica describe procesos para sintetizar piperazinas 1,4-disustituidas quirales, uno de ellos comprende la alquilación de la 1-aril-piperazina correspondiente con 2-(5-metil-2,2-dioxido-1,2,3-oxatiazolidin-3-il)piridina enánoméricamente pura. Otro proceso es mediante la condensación de una bis(2-cloroetil)amina N-sustituida con una amina quiral selecta y posterior resolución de la mezcla racémica.

La presente invención describe un nuevo y eficiente proceso para sintetizar piperazinas 1,4-disustituidas quirales a partir de bis(2-cloroetil)amina, en el cual se introduce quiralidad en el paso de formación del anillo de piperazina y la sustitución de 2-aminopiridilo se incorpora mediante desplazamiento, obteniendo así un enantiómero único del compuesto de interés, lo que claramente constituye una ventaja y una solución inesperada nada obvia para un técnico medio versado en este tipo de procesos de síntesis.

Aplicación Industrial: (artículo 19 D 486)

Las reivindicaciones 1 a 15 cumplen con el requisito de aplicación industrial, ya que pueden ser producidos o utilizados en cualquier tipo de industria.

9. Conclusión

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones 1 a 15 (folios 102 a 105).

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 1822	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202077
---------------------------	---