

129

JOSE LLOREDA CAMACH & CO.

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

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04118235 00000001

Folios: 9

Fecha (HNB): 2005-07-18 16:30:54

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 329 COMPLEMEN

Destinatario: PARA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: **P1.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de
Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS N-
ACILAMINO BENCENO COMO INHIBIDORES
SELECTIVOS DE LA MONOAMINO OXIDASA B".-Clase
C07C 233/25.-Expediente número 04-118.235.-**

1. Me refiero a mi solicitud de 24 de Noviembre de 2004.
2. Atentamente me permito manifestar a ese Despacho que es deseo del solicitante realizar leves modificaciones al capítulo descriptivo presentado, con el fin de subsanar algunos errores tipográficos ocurridos al momento de preparar el texto de la presente solicitud para su presentación, y para aclarar aún más dicho capítulo, tal como se describe a continuación:
 - Se ha enmendado un error en la **página 13**, línea 3, en donde **se ha reemplazado el término incorrecto "C", por el término correcto "I-A"**. El sustento necesario para dicha modificación se puede encontrar en el esquema 1, página 14 de la descripción, en donde claramente se aprecia que al acilar el compuesto **B** se obtiene el compuesto **I-A** y no un compuesto **C** como erróneamente se encuentra en la actual página 13.
 - En la **página 37**, en el paso a) del ejemplo 23, se ha corregido el título del compuesto **"1-fluor-3-(4-**

nitrofenilsulfanil)metil-benceno" el cual se debe leer en forma correcta de la siguiente manera: **"1-fluor-3-(4-nitrofenilsulfanil-metil)-benceno"**, para corregir un error en la transcripción de dicho compuesto.

- En la **página 39**, en el paso a) del ejemplo 26, se ha corregido el título del compuesto **"1-fluor-2-(4-nitrofenoxi)-metil-benceno"** el cual se debe leer en forma correcta de la siguiente manera: **"1-fluor-2-(4-nitrofenoxi-metil)-benceno"**, para corregir un error en la transcripción de dicho compuesto.
- En la **página 59**, en el ejemplo 60, se ha corregido el **paso "c)"**, para que se lea en forma correcta **"b)"**, toda vez que como bien se puede apreciar en dicho ejemplo 60, solo existen dos pasos, el a) y el b). Adicionalmente, en la misma página 59, línea 11, se ha corregido el nombre del compuesto **"4-[2-(3-fluor-fenil)-vinil]-fenilamina"**, el cual se debe leer en forma correcta de la siguiente manera: **"4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-fenilamina"**, toda vez que claramente este compuesto corresponde al compuesto preparado en el paso a) del mismo ejemplo 60, el cual es la 4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-fenilamina.
- Finalmente, en la misma **página 59**, en la línea 24, se ha reemplazado el término incorrecto **"60b"**, por el término correcto **"60a"**, dicha modificación se realiza en vista de que el paso en el cual se lleva a cabo una hidrogenación es el paso a) del ejemplo 60, y no el paso b) del mismo ejemplo 60.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

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

Sobre este particular, atentamente me permito manifestar a ese Despacho que las modificaciones realizadas en el capítulo descriptivo de la presente solicitud, **no amplían** de manera alguna el alcance de la presente Invención, toda vez que las mismas solamente obedecen a corregir algunos errores tipográficos, en aras de permitir un mejor entendimiento de la presente invención. Adicionalmente, dichas modificaciones se encuentran perfectamente sustentadas en el capítulo descriptivo, como se expuso anteriormente.

3. Anexos:

- (a) Formulario único de modificaciones y correcciones;
- (b) Recibo No. 05-51.047, que acredita el pago de la tasa de modificaciones; y
- (c) Copia de las páginas 13, 37, 39, y 59 del capítulo descriptivo, las cuales reemplazan aquellas presentadas originalmente, en las que se han realizado las modificaciones expuesta anteriormente.

4. En vista de lo anterior, ruego a Usted tomar atenta nota y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,


ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES.
2000-10

①

SOLICITUD DE:

☐

Corrección de Error Material.

☒

Modificación a una Solicitud.

②

SOLICITANTE

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, sociedad
existente y organizada de conformidad con las leyes
de Suiza.

Dirección: 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basilea,
Suiza.

Teléfono: 3 264270

8069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

Domicilio: Suiza.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: ALICIA LLORED RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 5º Piso

Teléfono: 3 264270

Fax: 6 069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.690.713 TP 53.215

④

Número de expediente:

04.118.235

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada leve modificación al capítulo descriptivo

⑥

Comprobante de pago No. 05- 51.047

Fecha 11-07-05

⑦

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☐

Podemos, si fuere el caso.

☐

Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑧

NOMBRE ALICIA LLORED RICAURTE

FIRMA



C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiacion : 04116235 00000001 Folios: 9
Fecha (AMD): 2005-07-18 15:30:54
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HACI 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 51,047
FECHA : JULIO 11 DE 2005

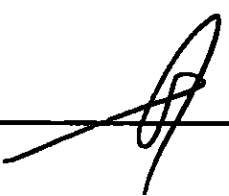
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28102061	11/07/2005	2,500,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	91,000.00
		TOTAL :	\$ 91,000.00

SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____


RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

sales metálicas (por ejemplo, cloruro de estaño (II)).

Los compuestos intermedios B pueden acicalarse por métodos ya conocidos para dar los compuestos deseados I-A. Estas reacciones pueden efectuarse con cloruros de ácido y bases (por ejemplo, trialkilaminas, carbonato de sodio o potasio, bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio), eventualmente en presencia de un catalizador de acilación (p. ej., 1 a 10 moles % de N,N-dimetil-4-aminopiridina) en disolventes como diclorometano, acetato de etilo o acetonitrilo, de preferencia a temperatura ambiente. Una alternativa es la ya conocida copulación de un ácido con la amina B empleando reactivos de copulación como la N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), el hidrocioruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) ó el 1,1'-carbonil-diimidazol (CDI) en disolventes como diclorometano, éter dietílico o THF, de preferencia de 0 a 40°C. Los compuestos intermedios B pueden también ser primordialmente monoalkilados mediante métodos ya conocidos (ver por ejemplo, Johnstone y col, *J. Chem. Soc. (C)* 1969, 2233 ó Krishnamurthy y col., *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 3315) para dar compuestos D. A continuación, éstos se acilan como se ha descrito previamente para conducir a los compuestos deseados I-B.

Los compuestos con uniones éter o tioéter invertidas pueden obtenerse mediante reacciones similares, como se ha descrito en el esquema 1a. Los compuestos intermedios A' se transforman además a continuación en los productos finales mediante las secuencias de reacción ya mencionadas en el esquema 1.

carbonato de potasio. La extracción con éter dietílico, secado y evaporación proporciona 0,57 g (76%) de un sólido incoloro. EM: $m/e = 232,2 (M^+H)$.

b) Ester metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-

5 N-metil-malonámico

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de la [4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-metil-amina y el cloruro de metil malonilo. Aceite de color amarillento. Rendimiento = 70%. EM: $m/e = 332,3 (M^+H)$.

10

Ejemplo 23

Ester metílico del ácido N-[4-(3-fluor-bencilsulfanil)-fe-
nil]-malonámico

a) 1-fluor-3-(4-nitrofenilsulfanil-metil)-benceno

Preparado por analogía con el ejemplo 8 a partir del 4-
15 nitrotiofenol y el bromuro de 3-fluor-bencilo. Sólido de color amarillento. Rendimiento = 54%.

b) 4-(3-fluor-bencilsulfanil)-fenilamina

1,75 g (6,7 mmoles) de 1-fluor-3-(4-nitrofenilsulfanil-
metil)-benceno y 5,55 g (100 mmoles) de polvo de hierro, se
20 suspenden en 35 ml de agua y 0,2 ml de ácido acético. La
mezcla se calienta por la noche a 90°, a continuación se
enfria y se trata con solución saturada de carbonato de
sodio. Se filtra la solución, se lava el sólido varias veces
con acetato de etilo y la fase acuosa se extrae 3 veces con
25 acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas, se secan y se
evaporan para dar 1,18 g (76%) de un sólido ceroso de color
amarillento. EM: $m/e = 234,3 (M^+H)$.

malonilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 99%. EM: m/e = 336,2 (M⁺+H).

Ejemplo 26

Éster metílico del ácido N-[4-(2-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico

a) 1-fluor-2-(4-nitrofenoxi-metil)-benceno

Preparado por analogía con el ejemplo 8 a partir del 4-nitrofenol y el bromuro de 2-fluor-bencilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 74%. EM: m/e = 247,1 (M').

b) 4-(2-fluor-benciloxi)-fenilamina

Preparado por analogía con el ejemplo 8b) por hidrogenación del 1-fluor-2-(4-nitrofenoxi)-metil-benceno. Rendimiento = 99%. Aceite de color pardo. EM: m/e = 217,2 (M').

c) Éster metílico del ácido N-[4-(2-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de la 4-(2-fluor-benciloxi)-fenilamina y el cloruro de metil malonilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 70%. EM: m/e = 318,2 (M⁺+H).

Ejemplo 27

Éster metílico del ácido N-[4-(2,4,5-trifluor-benciloxi)-fenil]-malonámico

a) 1,2,4-trifluor-5-(4-nitro-fenoximetil)-benceno

Preparado por analogía con el ejemplo 8 a partir del 4-nitrofenol y el bromuro de 2,4,5-trifluor-bencilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 92%. EM: m/e = 283,0 (M').

b) 4-(2,4,5-trifluor-benciloxi)-fenilamina

- 59 -

Se disuelven 3,46 g de 4-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-fenilamina en 100 ml de tetrahidrofurano, se tratan con 350 mg de paladio 10% sobre carbón vegetal y se hidrogenan a temperatura ambiente y presión normal durante aproximadamente 4 horas. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra para dar 3,46 g (99%) de un sólido de color amarillo. EM: m/e = 216,9 (M'+H).

b) Ester metílico del ácido N-{4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-fenil}-malonámico

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de la 4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-fenilamina y cloruro de metil malonilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 99 % EM: m/e = 316,0 (m+h).

Ejemplo 61

15 N-{4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-fenil}-malonamida

Preparado por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido N-{4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-fenil}-malonámico y de amoníaco 7M en metanol. Rendimiento = 94 %. Sólido incoloro. EM: m/e = 301,1 (M'+H).

20

Ejemplo 62

Ester metílico del ácido N-{4-[2-(3-fluor-fenil)-etil]-fenil}-malonámico

a) 4-[2-(3-fluor-fenil)-etil]-fenilamina

Preparado por analogía con el ejemplo 60a) por hidrogenación de la 4-[2-(3-fluor-fenil)-vinil]-fenilamina. Sólido de color amarillo. Rendimiento = 100%. EM: m/e = 215,1 (M').

b) Ester metílico del ácido N-{4-[2-(3-fluor-fenil)-etil]-fenil}-malonámico