



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05-78811

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO Procedimiento para preparar derivados de
aminocetales sustituidos con piridina.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL E 07D A61K31/435
A61K31/075

71. SOLICITANTE Aventis Pharma Deutschland GmbH

DOMICILIO Frankfurt, Alemania

74. APODERADO Luis Patiño Leyva

22. BOGOTÁ, D. C., 9 de agosto de 2005

(SS)

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 71-11 A EU-379.
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 11-09-05

①

SOLICITUD DE :



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GmbH

Dirección: Brüningstrasse 50,
65929 Frankfurt, Alemania
Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt, Alemania
Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUIS PATIÑO LEYVA

Dirección Cra. 11ª No. 94-76 - Of. 308

Teléfono: 6161948

Fax: 6163976

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 2.930.616 TP 2698

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: FLEMMING Hans-Wolfram

Dirección: An den Tannen 3,

Nacionalidad o Domicilio: 61250 Usingen, Alemania

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/000640
WO 2004/072026 A2

Fecha Enero 27 de 2004

Publicación Internacional No. WO 2004/072026 A3

Fecha August 26 de 2004

⑥ Título (54) PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE AMINOCETALES SUSTITUIDOS
CON PIRIDINA.

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 213/38

A61K31/075

A61K31/435.

⑧

PRIORIDAD:

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Numero de Solicitud

SI



NO



Alemania

Febrero 11 de 2003

103 05 391.3

⑨

Comprobante de pago No. 5-5971A

Fecha AGOSTO 9 2005

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

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Sustitución del poder.
- ☐ 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, dibujos)
- ☒ 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
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ 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, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional.

(11) FIGURA CARACTERISTICA

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA:

C.C. 2.930.618 Bogotá T.P. 2698

2

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
KORB Gerhard	Reichenberger Ring 47,	63512 Hainburg, Alemania
MUELLER-LEHAR Juergen	Am Zuckerberg 21b,	55278 Weinolsheim, Alemania
WEBER Walter	Casteller Strasse 53,	65719 Hofheim, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia formulario PCT/RO/101 correspondiente a la presentación de la solicitud internacional.

Copia formulario PCT/IB/304 correspondiente a la notificación relativa al envío o transmisión del documento de prioridad.

Reivindicaciones Modificadas.

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.

PARA PATENTES, MARCAS Y LICENCIAS FARMACEUTICAS
FOR PATENTS, TRADE MARKS AND PHARMACEUTICAL LICENSES

The undersigned

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

acting on behalf of and representing

Company's
Name

Aventis Pharma
Deutschland GmbH

domiciled in
D-65926 Frankfurt am Main
Germany

Company's
Domicile

hereby appoint/s

G. Hollmann Restrepo

Leave blank

domiciled in Bogotá, Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys with the necessary powers; 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining letter patents, industrial designs and models, trademark registrations, registration of commercial names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) Intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public offices or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and exploitations of licenses; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages; claims or remarks on patent applications, industrial designs and models; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measures or appeals related to industrial property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him (them) to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and fines as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures he (they) may deem convenient to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any actions, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Signed in Frankfurt am Main

on this 11th day of February 2000

(Dr. Markus Jacobi) Signature(s)
- Prokurist - Firma(s)

Yo(nosotros)

Dr. Markus Jacobi y
Dr. Hans-Jürgen Fischer

obrando a nombre y representación de

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH

con domicilio en

Frankfurt am Main, Alemania

nombre(amos) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

domiciliado(s) en Bogotá, República de Colombia, en la Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308.

apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente: 1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas, administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, de dibujos y modelos industriales, registro de marcas, depósito de nombres comerciales y enseñanzas, así como sus trasposos, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre comercial, oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a solicitudes de patentes, modelos y dibujos industriales; en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial.

A este efecto, lo(s) facuto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistirse a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades necesarias, y por este documento doy(amos) fe, y hago(amos) válido y bueno todo cuanto los señados intervinientes en este documento (nuestro beneficio).

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi(nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de desistirse, transigir, comprometer, sustituir, y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Frankfurt am Main

el 11 de Febrero

de 2000

(Dr. Hans-Jürgen Fischer)
- Authorized Signatory -

CONSULAR CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Consul certifies: that the preceding signature(s) reading

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

is (are) authentic; that the signer(s) at present fills (fill) the position of

Prokurist
Authorized Signatory

Corporation

Company's

of Aventis Pharma Deutschland GmbH

that he (they) is (are) empowered to grant this power;
and that said company exists and is organized in
D-65926 Frankfurt am Main
Fed. Rep. of Germany
in accordance with the laws of

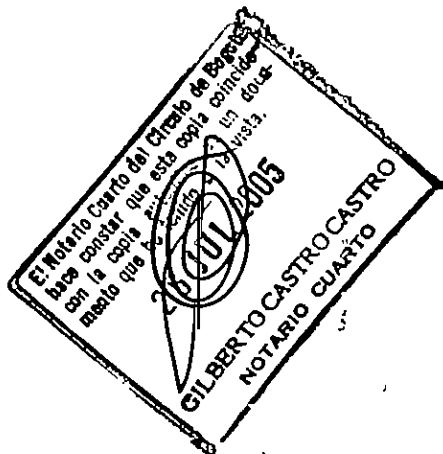
Fed. Rep. of Germany

All the foregoing facts are known to the Consul due to his having examined the respective documents to which he, the Consul, attests.

Signed in

Frankfurt am Main

On this day of



CERTIFICACION CONSULAR

SOCIEDADES

El infrascrito Cónsul certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n)

es(son) auténtica(s); que el(los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el(los) cargo(s) de

de

que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe y está organizada en

conforme a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en

El de de 19

No. 10 of the Urkundenrolle 2000

It is officially certified
hereby that

Die umstehenden heute vor
mir anerkannten Unterschrif-
ten der

1. Dr. Markus Jacobi, D-60385 Frankfurt am Main
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt

- personally known to me -
have signed this document.

- persönlich bekannt -
werden hiermit beglaubigt.

At the same time it is
confirmed, that the person
mentioned sub 1. according
to the Commercial Register
which has been inspected
by the Notary Public today
as Prokurist is entitled
to jointly with an other
authorized person sign for
and represent in legally
binding manner the

Gleichzeitig wird bestätigt,
daß die zu 1. genannte
Person laut Eintragung im
Handelsregister, das vom
Notar heute eingesehen
wurde, als Prokurist mit
einem anderen Zeichnungsbe-
rechtigten zeichnungs- und
vertretungsberechtigt ist
für die

Aventis Pharma Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main

as the person mentioned
sub 1. is authorized accord-
ing to the Authorization
of June 1997 to act as
proxy and to represent
said company in legally
binding manner together
with an other authorize
person of this company.

und der zu 2. Genannte
aufgrund der vorliegenden
Handlungsvollmacht vom
2. Juni 1997 handlungsbevollmäch-
tigt und zugleich mit einem
anderen Zeichnungsberechtig-
ten der Firma zur Ver-
tretung dieser Firma berech-
tigt ist.

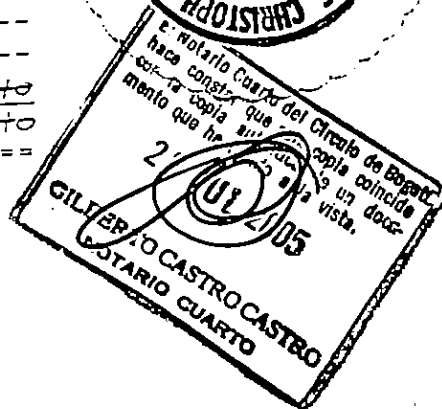
Frankfurt am Main, den 11. Februar 2000


Notary Public
N o t a r

Kostenberechnung
Geschäftswert: DM 10.000,--
Gebühr §§ 141,32, 45 KostO
Gebühr § 150 I KostO
16% Mehrwertsteuer

DM 20,--
DM 20,--
DM 6,40
DM 46,40
=====

N o t a r



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars J. H. Anton Reil

und die Echtheit des beigeschickten Dienst-
stempels wird hiermit bestätigt.

Zugleich wird bescheinigt, daß der Vor-
genannte zur Vornahme der Amtshandlung
befugt war.

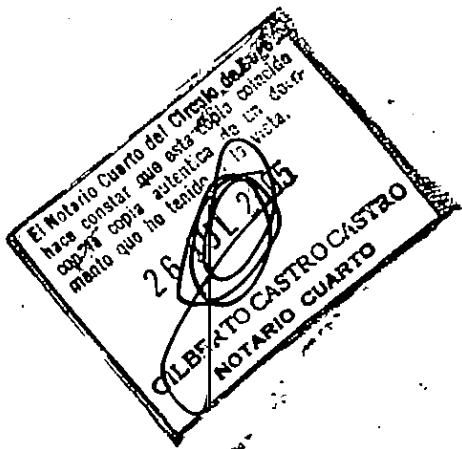
Frankfurt am Main, den 17. 12. 00

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS

In Vertretung



Schlitz





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5963050 * Fax: 49-69-5962080

0139

LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

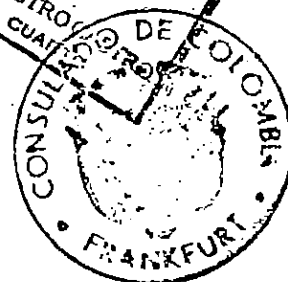
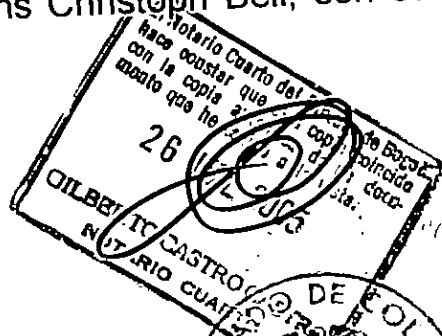
Que el señor Schlitz ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Frankfurt am Main en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

Que la empresa Aventis Pharma Deutschland GmbH con sede en Frankfurt am Main, es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

Que los señores Dr. Markus Jacobi y Dr. Hans-Jürgen Fischer, quienes en su calidad de apoderados, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el señor Notario Dr. Hans Christoph Beil, son sus representantes legales en este país.

Frankfurt am Main, Marzo 10, 2000

Marcela Rodríguez
MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA



Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre:
Fondo Rotatorio:

US\$ 7.00
US\$ 100.00

~~EXTERIORES~~

NOTES

21 AUG 10:20
Bydun

JEFF DELEGALIZACIONES
JEFF DELEGALIZACIONES

GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

#7

Traducción oficial del alemán de la autenticación y legalización de firmas del poder que AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH domiciliada en Frankfurt am Main, República Federal de Alemania, otorga a Gustavo Hollmann Restrepo.

Registro Notarial No. 10 para el año 2000

Se autentican oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, reconocidas en presencia mía como propias por:

1. Dr. Markus Jakobi, D-60385 Frankfurt am Main,
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt,

a quienes yo, el suscrito Notario, conozco personalmente.

Al mismo tiempo se confirma que, de conformidad con el correspondiente Registro Comercial revisado el día de hoy por el Notario, la persona señalada en 1. está autorizada en su calidad de Apoderado para representar conjuntamente con otro Apoderado a la compañía Aventis Pharma Deutschland GmbH domiciliada en D-65926 Frankfurt am Main,

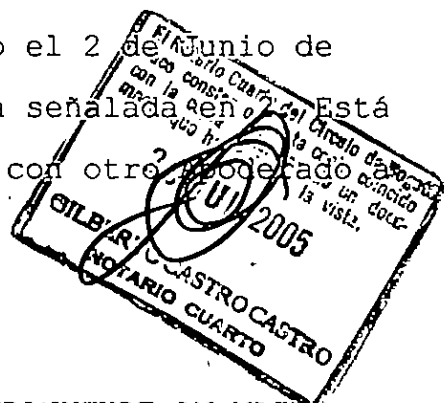
y que, de conformidad con el poder fechado el 2 de junio de 1997 que me ha sido presentado, la persona señalada en 2. está autorizada para representar conjuntamente con otro Apoderado a la mencionada compañía

Frankfurt am Main, 11 de Febrero del 2000

DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN

(Firma y Sello Oficial)

----- (continúa en la 2ª página) -----



8/8

Nota de gastos:

Valor del negocio = DM 10.000,--

Impuesto Artículos 141, 32, 45 Disp. Impuestos DM 20,--

Impuesto Artículo 150 I Disposición Impuestos DM 20,--

16% Impuesto sobre el Valor Agregado DM 6,40

Total DM 46,40

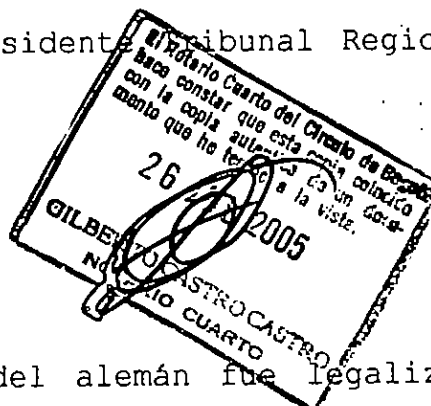
DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO (firma)

Se confirma mediante este documento la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece al Notario Dr. Hans Christoph Beil en Frankfurt am Main, y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma.

Al mismo tiempo se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Frankfurt am Main, 17.2.2000

Schlitz, Representante del Presidente del Tribunal Regional
(Firma y Sello Oficial)



El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No. 137357 el día 21 de Marzo del 2000 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.

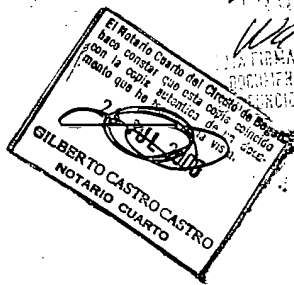
ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2433 Minjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 23

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



9
9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

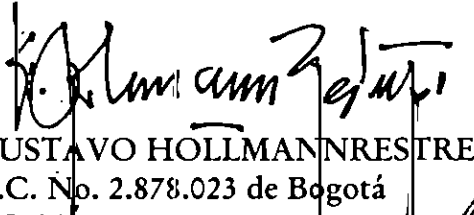
DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

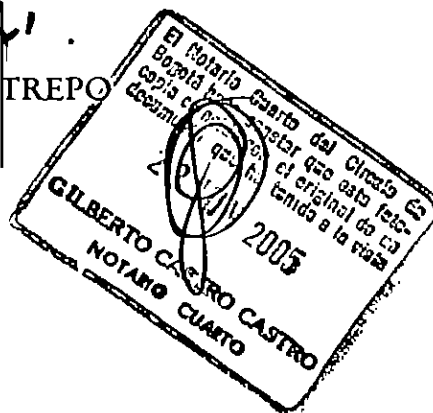
E. S. D.

REF: Poder otorgado por la sociedad AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH,
domiciliada en Frankfurt am Main, Alemania, a GUSTAVO HOLLMANN
RESTREPO el 11 de febrero de 2000, con facultades para sustituir
y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, aquí incluido.

Yo, GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, mayor de edad, domiciliado en Santafé
de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 5903, atentamente digo a usted,
que sustituyo el poder con que obro al doctor LUIS PATIÑO LEYVA, domiciliado en
Santafé de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 2698, con las mismas
facultades con que me fue conferido para este caso.

Señor Superintendente,


GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
C.C. No. 2.878.023 de Bogotá
T.P. No. 5903



Acepto la sustitución,


LUIS PATIÑO LEYVA
C.C. No. 2.930.616 de Bogotá
T.P. No. 2698

DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL

24 FEB 2004

En Bogota, D. C.

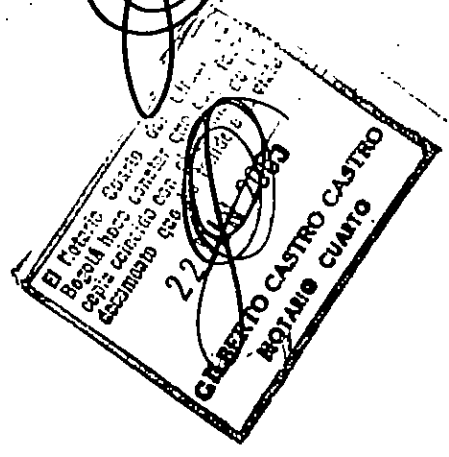
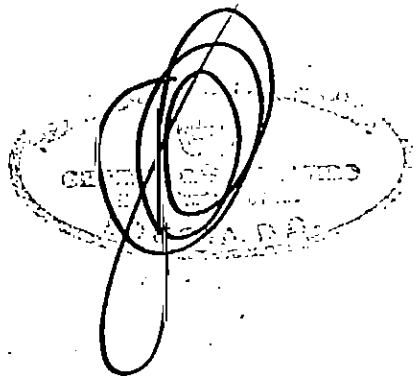
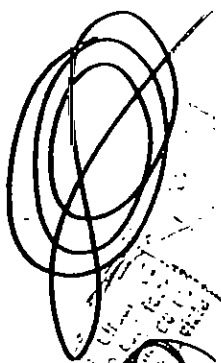
Comparece DO. GUSTAVO HOLLAUO RESTREPO

2878023.

con BOGOTA TP# 5903 CSJ

Que la(s) dem.
documenta es (son)
En constancia

[Handwritten signature]



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 August 2004 (26.08.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/072026 A2

(51) International Patent Classification: C07D
(21) International Application Number: PCT/EP2004/000640
(22) International Filing Date: 27 January 2004 (27.01.2004)
(25) Filing Language: English
(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
103 05 391.3 11 February 2003 (11.02.2003) DE

(71) Applicant (for all designated States except US): AVEN-
TIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE],
Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE).

(72) Inventors: FLEMMING, Hans-Wolfram; An
den Tannen 3, 61250 Usingen (DE). KORB, Ger-
hard, Reichenberger Ring 47, 63512 Hainburg (DE).
MUELLER-LEHAR, Juergen, Am Zuckerberg 21b,
55278 Weinolsheim (DE). WEBER, Walter; Casteller
Strasse 53, 65719 Hofheim (DE).

(74) Common Representative: AVENTIS PHARMA
DEUTSCHLAND GMBH, Patent-und Lizenzabteilung,
Industriepark Höchst, Geb. K 801, 65926 Frankfurt (DE).

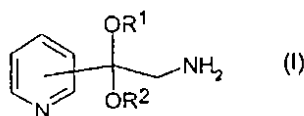
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PI, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Euro-
pean (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 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

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.

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING PYRIDINE-SUBSTITUTED AMINO KETAL DERIVATIVES

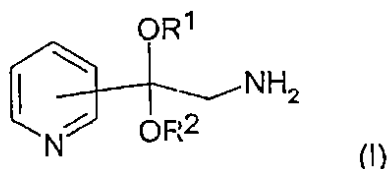


(57) Abstract: The present invention relates to an efficient process for preparing derivatives of 1-(pyridinyl)-1, 1-di-
alkoxy-2-aminoethane of the formula (I), with which compounds of the formula (I) can be prepared in high purity and yield and in
the form of the free base without isolating the acetylpyridine oxime of the formula (XI) which is a critical product from a safety
point of view as a solid.

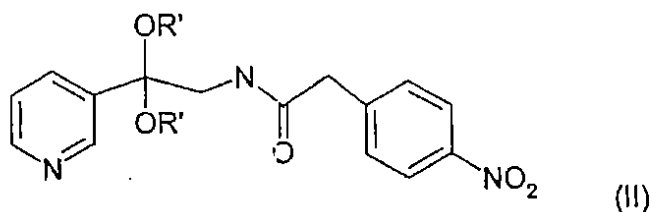
WO 2004/072026 A2

Process for preparing pyridine-substituted amino ketal derivatives

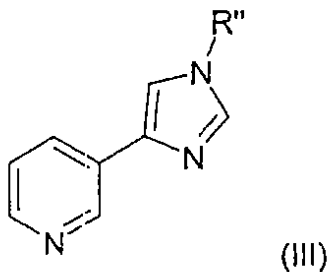
The present invention provides a process for preparing pyridinyl-substituted dialkoxyaminoethane derivatives of the formula (I) and intermediates in the process according to the invention.



The compounds of the formula (I) are intermediates in the preparation of active pharmaceutical ingredients. For example, US patent 5,792,871 describes the synthesis of derivatives of a compound of the formula (I) in which the pyridine radical is substituted in the 3-position and R' is (C₁-C₃)-alkyl. Starting from these derivatives, according to US 5,792,871, compounds of the formula (II) are obtainable.



In addition, compounds of the formula (I) are used as a building block for preparing pyridinoimidazole derivatives of the formula (III) (J. Am. Soc., 1938, 753-755)



where R" is H, SH.

Derivatives of the pyridinoimidazole of the formula (III) were used in turn for preparing novel macrolide antibiotics, for example telithromycin (US 5,635,485).

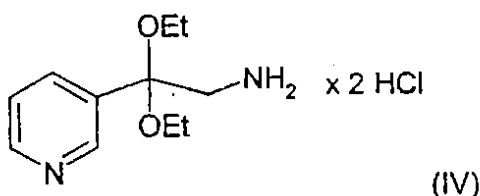
5

Known processes for preparing compounds of the formula (I) are based on the action of alkali metal alkoxides on p-toluenesulfonic esters of ketoximes in alcoholic solution, for example amino ketal derivatives of the formula (I) occur as an intermediate in the preparation of cyclic amino ketones (F. Möller: Amine durch Umlagerungsreaktionen (Neber-Umlagerung) [Amines by rearrangement reactions (Neber rearrangement)], Houben-Weyl 11/1: Stickstoffverbindungen II [Nitrogen compounds II] (1957), p. 903-905).

10

The preparation of 1-(pyridinyl)-1,1-dialkoxy-2-aminoethane derivatives of the formula (I) is described in the US patent 5,792,871 using the example of the 1-(3-pyridinyl)-1,1-diethoxy-2-aminoethane dihydrochloride of the formula (IV) by the following three-stage process:

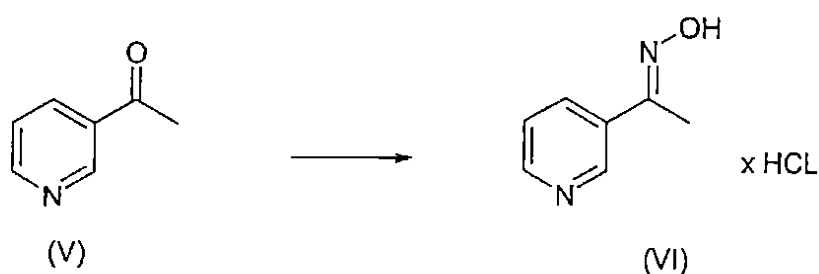
15



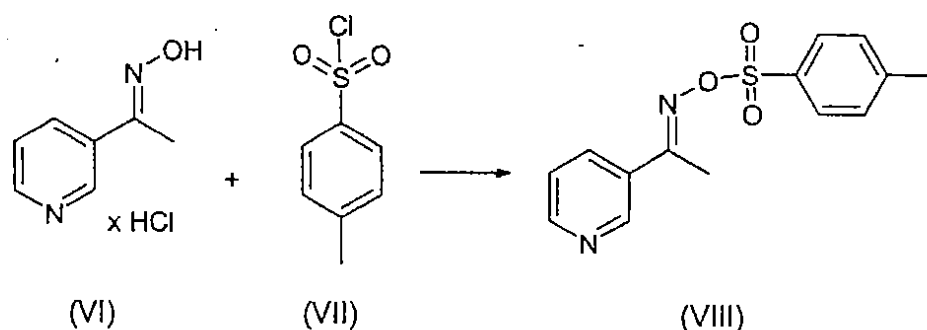
20

In this method, 3-acetylpyridine of the formula (V) is initially oximated with hydroxylammonium chloride in methanol. The resulting 3-acetylpyridine oxime of the formula (VI) is converted to pyridine by a solvent change and is dried by a plurality of distillation procedures and also by addition of fresh pyridine (water content < 5 mol%).

25



Alternatively, the oximation is carried out directly in pyridine and drying is effected in the same manner. The resulting mixture of the hydrochloride of 3-acetylpyridine oxime of the formula (VI) and pyridine is subsequently reacted with tosyl chloride of the formula (VII) to give 3-acetylpyridine tosyl oxime of the formula (VIII), precipitated from the mixture with water and isolated.



The resulting tosyl oxime of the formula (VIII) is subsequently reacted with potassium ethoxide in ethanol in a Neber rearrangement to give the amino ketal. The resulting p-toluenesulfonic acid potassium salt is filtered after dilution with methyl tert-butyl ether and the filtered solution is admixed with hydrogen chloride dissolved in ether. This precipitates the 1-(3-pyridinyl)-1,1-diethoxy-2-aminoethane dihydrochloride of the formula (IV) as an orange-colored solid.

According to US 5,792,871, the purity of the isolated product could only be estimated with the aid of ^1H and ^{13}C NMR data to > 95% as a consequence of unknown impurities. For the further reaction, the amino ketal dihydrochloride (IV) is suspended

in water and admixed with sodium hydroxide solution, in order to prepare the amino ketal as the free base which is required for the further coupling reaction.

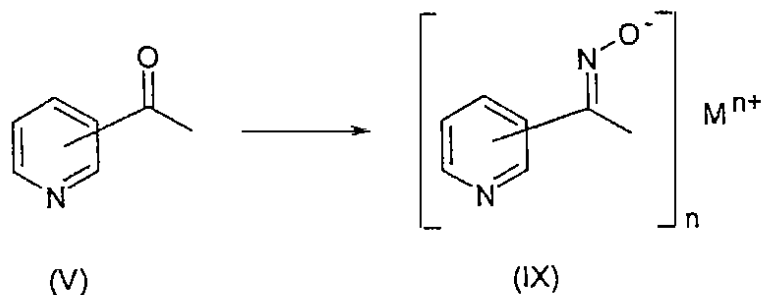
The above-described process has some disadvantages for the scale-up to the industrial scale: first, the intermediates obtained each have to be dried by distillation procedures. Second, the 3-acetylpyridine tosyl oxime intermediate of the formula (VIII) decomposes very easily in the event of prolonged storage above room temperature to release large amounts of energy (decomposition energy for 3-acetylpyridine tosyl oxime approx. 1000 J/g, see also warning with regard to the storage of a toluene-sulfonic ketoxime ester in F. Möller: Amine durch Umlagerungsreaktionen (Neber-Umlagerung), Houben-Weyl 11/1: Stickstoffverbindungen II (1957), p. 903-905). Third, the 1-(3-pyridinyl)-1,1-diethoxy-2-aminoethane dihydrochloride (IV) prepared in this way is contaminated by by-products, which is confirmed by the strong coloration. Fourth, in order to obtain the free 1-(3-pyridinyl)-1,1-diethoxy-2-aminoethane, the isolated salt (IV) has to be released with an auxiliary base in an additional step. Fifth, there are frequent solvent changes during the process. The solvent mixtures then have to be worked up again very expensively, which leads to environmental pollution.

It is an object of the present invention to find a more efficient and safe process for synthesizing the compounds of the formula (I).

The present invention therefore provides a process for preparing 1-pyridinyl-1,1-dialkoxy-2-aminoethane derivatives of the formula (I) where R^1 and R^2 are each independently (C₁-C₆)-alkyl, where the alkyl group may be straight-chain or branched, or where R^1 and R^2 together with the oxygen atoms form a cyclic ketal in which R^1 and R^2 together are a (C₂-C₄)-alkylidene group, and where the pyridine radical is substituted in the 2-, 3- or 4-position, preferably in the 3-position, which comprises,

in process step (a), converting acetylpyridine of the formula (V) using an aqueous solution of a hydroxylammonium compound, for example hydroxylammonium chloride

or hydroxylammonium sulfate, or an aqueous solution of hydroxylamine, with the simultaneous or later addition of an inorganic base comprising M^{n+} , to the acetylpyridine oxime metal salt of the formula (IX) where n is 1 or 2 and M^{n+} is an alkali metal metal ion where $n=1$ or alkaline earth metal ion where $n=2$, preferably Li^+ , Na^+ , K^+ or Ca^{2+} .



R^1 and R^2 are preferably each a (C_1-C_6) -alkyl radical. Particular preference is given to R^1 and R^2 being the same and each being a (C_1-C_6) -alkyl radical. (C_1-C_6) -Alkyl is, for example, methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl or *n*-hexyl.

The cyclic ketal containing a (C_2-C_4) -alkylidene group is, for example, a [1,3]dioxolane or a [1,3]dioxane radical.

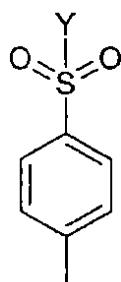
The preparation can be effected batchwise or continuously by single- or multicomponent metering. The compound of the formula (IX) can be isolated or further processed as a solution or suspension.

M^{n+} is, for example, Li^+ , Na^+ , K^+ or Ca^{2+} . Inorganic bases comprising M^{n+} are, for example, alkali metal or alkaline earth metal hydroxides, alkali metal or alkaline earth metal carbonates or alkali metal or alkaline earth metal hydrogencarbonates or mixtures thereof, preferably lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, calcium hydroxide, sodium carbonate, sodium hydrogencarbonate or potassium carbonate.

For 100 mol of acetylpyridine, preference is given to using 98-120 mol of hydroxylamine or hydroxylammonium compound, more preferably 99-101 mol; and also 200-300 mol of an inorganic base comprising M^+ , more preferably 200-220 mol, or 100-150 mol of an inorganic base comprising M^{2+} , more preferably 100-110 mol.

5

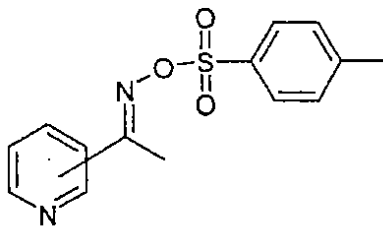
In process step (b), the aqueous solution, the aqueous suspension or the isolated solid of acetylpyridine metal salt of the formula (IX) is reacted with a solution of a p-toluenesulfonic acid derivative (X) containing a leaving group Y



(X)

10

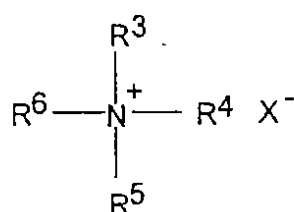
where Y is F, Cl or Br, preferably Cl, in a suitable solvent which is water-insoluble or sparingly water-soluble to give the acetylpyridine tosyl oxime of the formula (XI)



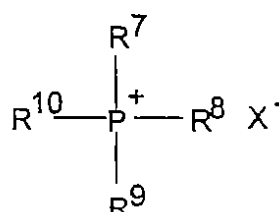
(XI)

15 the reaction proceeding in a biphasic mixture of water and suitable water-insoluble solvent, and the reaction optionally proceeding with the use of one or more phase transfer catalysts, for example quaternary ammonium or phosphonium salts, preferably a quaternary ammonium salt of the formula (XII) or a phosphonium salt of the formula (XIII) or a hydrate of a salt of the formula (XII) or of the formula (XIII)

20



(XII)



(XIII)

where R^3 to R^{10} are the same or different and are each independently

- a) (C₁-C₂₀)-alkyl, straight-chain or branched,
- b) benzyl or
- c) phenyl, and

X^- is an anion, for example fluoride, chloride, bromide, iodide, hydroxide, hydrogensulfate, tetrafluoroborate, acetate, trifluoromethanesulfonate, nitrate, hexafluoroantimonate.

The reaction in a biphasic mixture is preferably carried out with the use of one or more phase transfer catalysts, but also proceeds without phase transfer catalyst.

Process step (b) can be effected batchwise or continuously, preferably continuously, in which case the concentration of the compound of the formula (XI) which is critical from a safety point of view is kept low. The resulting mixture of solvent and aqueous phase is subsequently separated by the customary methods of phase separation. The aqueous phase contains the dissolved metal salts used. The aqueous phase is fed to a biological purification. Optionally, the aqueous phase can subsequently be washed once or more with a suitable water-insoluble solvent, and the solvent phases combined and further processed together. The solvent phase contains the compound of the formula (XI).

In process step (b), for 100 mol of 3-acetylpyridine oxime salt of the formula (IX), preference is given to using 0.1-50 mol, preferably 0.2-10 mol, of the phase transfer catalyst.

Examples of quaternary ammonium salts of the formula (XXII) are

tetramethylammonium bromide, tetramethylammonium chloride, tetraethylammonium chloride, n-butyltriethylammonium chloride, methyltriisopropylammonium chloride, methyltri-n-butylammonium chloride (Aliquat® 175), methyltri-n-butylammonium

5 bromide, methyltri-n-butylammonium hydrogensulfate, methyltetra-n-butylammonium chloride, methyltri-n-octylammonium chloride (Aliquat® 336), methyltri-

n-octylammonium hydroxide, methyltricaprylammonium chloride,

methyltricaprylammonium hydroxide, dimethylbenzyl (C8 - C18)-alkyl chloride, tetra-

10 n-propylammonium chloride, triethylhexylammonium chloride, triethyl-n-

octylammonium chloride, triethyl-n-octylammonium bromide, triethyl-n-decylammonium bromide, triethyl-n-hexadecylammonium bromide, phenyltriethylammonium chloride,

ethyltri-n-octylammonium bromide, tetra-n-butylammonium chloride, tetra-n-butyl-

15 ammonium bromide, tetra-n-butylammonium chloride, tetra-n-butylammonium hydrogensulfate, tetramethylammonium iodide, tetramethylammonium hydroxide

pentahydrate, tetramethylammonium hydroxide, methyltriethylammonium bromide,

tetramethylammonium chloride monohydrate, tetramethylammonium bromide,

tetramethylammonium iodide, tetramethylammonium tetrafluoroborate,

(n-hexyl)trimethylammonium bromide, phenyltrimethylammonium chloride,

phenyltrimethylammonium iodide, benzyltrimethylammonium chloride, benzyltrimethyl-

20 ammonium iodide, benzyltrimethylammonium hydroxide, (n-octyl)trimethylammonium

bromide, (N-nonyl)trimethylammonium bromide, tetra-n-propylammonium bromide,

phenyltriethylammonium iodide, (n-decyl)trimethylammonium bromide,

benzyltriethylammonium chloride, benzyltriethylammonium bromide,

benzyltriethylammonium tetrafluoroborate, benzyltriethylammonium hydroxide,

25 (n-dodecyl)trimethylammonium chloride, (n-dodecyl)trimethylammonium bromide,

benzyltri-n-propylammonium chloride, tetra-n-butylammonium bromide, tetra-

n-butylammonium iodide, tetra-n-butylammonium acetate, tetra-n-butylammonium

hydrogensulfate, tetra-n-butylammonium hydroxide, tetra-n-butylammonium

trifluoromethanesulfonate, (n-tetradecyl)trimethylammonium chloride,

30 (n-tetradecyl)trimethylammonium bromide, (n-hexadecyl)trimethylammonium bromide,

tetra-n-pentylammonium chloride, tetra-n-pentylammonium iodide, benzyltri-n-butylammonium chloride, benzyltri-n-butylammonium bromide, (n-hexadecyl)pyridinium chloride monohydrate, (n-hexadecyl)pyridinium bromide monohydrate, tetra-n-hexylammonium bromide, tetra-n-hexylammonium
5 hydrogensulfate, tetra-n-octylammonium bromide, tetra-n-dodecylammonium iodide or tetra-n-dodecylammonium nitrate.

Examples of phosphonium salts of the formula (XIII) are tetra-n-butylphosphonium chloride, tetraphenylphosphonium bromide, methyltri-n-octylphosphonium chloride,
10 methyltriphenylphosphonium bromide, ethyltri-n-octylphosphonium bromide, tetra-n-butylphosphonium bromide, tetraphenylphosphonium chloride, tetraphenylphosphonium iodide, tetraphenylphosphonium hexafluoroantimonate, tetraphenylphosphonium tetrafluoroborate, (n-hexadecyl)tri-n-butylphosphonium bromide or triphenylmethyltriphenylphosphonium chloride.

15

Suitable solvents which are water-immiscible or sparingly water-soluble or water-insoluble are, for example, aliphatic or aromatic hydrocarbons which are unsubstituted or substituted by one or more (C₁-C₄)-alkyl groups, for example methyl, or one or more
20 substituents from the group of fluorine, chlorine and bromine, preferably toluene, xylene (as the pure isomers or mixtures of the isomers), ethylbenzene, heptane or dichloromethane. Also suitable are mixtures of the suitable solvents mentioned.

For 1 mol of p-toluenesulfonic acid derivative (X), preference is given to using from 0.6 to 1.1 kg of suitable solvent. In the reaction of 100 mol of acetylpyridine oxime salt of
25 the formula (IX), preference is given to using 99-150 mol, more preferably 100-110 mol, of p-toluenesulfonic acid derivative (X).

The term biphasic mixture refers to the mixture of two liquid phases - aqueous phase which comprises the acetylpyridine oxime salt (IX) and the solvent phase which
30 comprises the p-toluenesulfonic acid derivative (X). When a phase transfer catalyst is

used, it may be present either in the aqueous phase or in the solvent phase, or be divided between the phases. The biphasic mixture is stirred and/or mixed by customary methods of batchwise or continuous process operation, so that good distribution of the phases is ensured.

5

The temperature for the reaction in process step (b) in a batchwise procedure is preferably 0-50°C, more preferably 5-30°C, and in a continuous procedure 0-60°C, more preferably 5-40°C.

- 10 In process step (c), the solvent phase comprising the acetylpyridine tosyl oxime of the formula (XI), after drying or without preceding drying, is metered into a mixture of alkali metal alkoxide, alkali metal hydroxide, alkaline earth metal alkoxide or alkaline earth metal hydroxide and an alcohol, where "alkoxide" means R^1O^- and/or R^2O^- and where alcohol means R^1OH and/or R^2OH , and R^1 and R^2 are as defined in the compound of
- 15 the formula (I), and converted to the 1-(pyridinyl)-1,1-dialkoxy-2-aminoethane derivative of the formula (I).

In process step (c), for 100 mol of the acetylpyridine tosyl oxime of the formula (XI), preference is given to using 99-500 mol of an alkali metal alkoxide, more preferably

20 100-200 mol; or 99-500 mol of an alkali metal hydroxide, more preferably 100-300 mol; or 50-250 mol of an alkaline earth metal alkoxide, more preferably 50-100 mol, or 50-250 mol of an alkaline earth metal hydroxide, more preferably 50-150 mol.

In process step (c), preference is given to using alkali metal hydroxides or alkoxides,

25 particularly lithium hydroxide, lithium methoxide, lithium ethoxide, sodium hydroxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium hydroxide, potassium methoxide, potassium ethoxide, cesium hydroxide, cesium methoxide or cesium ethoxide.

The choice of the alkoxide and/or of the alcohol depends on the introduction of the

30 desired alkoxy groups. For example, for the preparation of 1-(pyridinyl)-1,1-dimethoxy-

16
16

2-aminoethane, a mixture is used of an alkali metal or alkaline earth metal methoxide in methanol or an alkali metal hydroxide in methanol. For the preparation of the compound 1-(pyridinyl)-1-([1,3]dioxolane)-2-aminoethane in which R^1 and R^2 together with the oxygen atoms form a cyclic ketal, an alkali metal hydroxide in glycol, for example, is used.

For 1 mol of acetylpyridine oxime tosylate of the formula (XI), preference is given to using 0.3-3 kg, preferably 0.5-1.5 kg, of the corresponding alcohol. The conversion is effected, for example, within a temperature range of 0-90°C, more preferably at 10-60°C.

After the reaction, a portion of the solvent is initially distilled off, so that the p-toluenesulfonic acid salt by-product precipitates out at room temperature. The distillation is effected by customary methods. The solvent mixture which has been distilled off (distillate) can be reused directly for process step (c).

The p-toluenesulfonic acid alkali metal or alkaline earth metal salt is removed by customary filtration methods. The remaining solvent fractions are removed by distillation under atmospheric pressure or preferably under reduced pressure, by customary methods.

The amino ketal derivative of the formula (I) is subsequently optionally isolated in highly pure form either by vacuum distillation or rectification, or by crystallization from the distillation residue obtained in the preceding distillation. For example, a compound of the formula (I) in which R_1 and R_2 are each methyl can be purified by distillation.

The yield in the vacuum distillation or rectification can optionally be improved by adding a flux to the distillation residue. The term flux refers to a liquid or a waxy solid whose viscosity reduces on heating, thus improving the flow properties of the residue to be distilled, but at the same time has a considerably higher boiling point than the

product to be distilled. The flux used is, for example, polyethylene glycols having a molecular weight greater than 400 (for example polyethylene glycol 600 or polyethylene glycol 1000), paraffins (C_nH_{2n+2} where $n > 15$), polyhydric alcohols (alcohols having more than one OH group, for example glycerol) or esters, for example
5 bis-2-ethyl sebacate.

The crystallization can be effected by customary methods, with or without use of organic solvents. Melt or solvent processes may be used.

10 The advantages of the process according to the invention are, first, the direct isolation of the compounds of the formula (I) as a free base in high purity and very good yield; second, that the selected reaction conditions allow the oximation and the tosylation reaction to be carried out in a continuous procedure, which always generates only small amounts of the intermediate of the formula (XI) which is relevant from a safety
15 point of view, without isolating the acetylpyridine tosyl oximes which are critical from a safety point of view as a solid, since, after a short delay time, they are converted directly in a continuous apparatus to the amino ketal of the formula (I) which is uncritical from a safety point of view;
the preparation of the compounds of the formula (I) in high purity (greater than 97%)
20 and yield (greater than 75% based on the acetylpyridine used) in the form of the free base in a manner which is suitable for the industrial scale; and fourth, the use of solvent which can be reused directly in the process in pure form or in the form of mixtures, so that the environmental implications are kept very small.

25 Example 1:

Preparation of 1-(3-pyridinyl)-1,1-dimethoxy-2-aminoethane, method 1

1(a) In a reactor, 174 g of 40% hydroxylammonium chloride solution, 121 g of 3-acetylpyridine and 245 g of 33% sodium hydroxide solution are reacted in a 3
30 component metering within a temperature range of 15 - 25°C. The resulting sodium

17
17

salt solution of 3-acetylpyridine oxime is reacted with 2 g of methyltributylammonium chloride.

1(b) Subsequently, this solution is reacted in a continuous process (recycle method via static mixers with partial withdrawal) with a solution of 193 g of p-toluenesulfonyl chloride and 655 g of toluene, up to an internal temperature of 35 - 38°C. The resulting biphasic mixture is then passed through a separating zone and the solvent phase is separated from the aqueous phase.

1(c) The solvent phase is allowed to run directly into an initially charged solution of 940 g of methanol (or methanol/toluene mixture from the 1st solvent distillation, see below) and 216 g of 30% sodium methoxide solution. The temperature is kept within a range of 20 - 40°C. The reaction solution is allowed to continue to react for another 5 - 10 hours. The methanol was distilled out of the reaction mixture as an azeotropic mixture together with toluene (1st solvent distillation) at 70 - 90°C and atmospheric pressure. The azeotropic solvent mixture can be reused in the above-described reaction (see above). After the distillation, the distillation residue is cooled to 25°C and the p-toluenesulfonic acid sodium salt is subsequently filtered off and washed with 85 g of toluene. The filtrate is subsequently concentrated by distillation under reduced pressure (approx. 100 - 200 mbar) up to an internal temperature of approx. 120 - 130°C. Subsequently, 10 - 20 g of polyethylene glycol 600 are added to the distillation residue and the 1-(3-pyridinyl)-1,1-dimethoxy-2-aminoethane is distilled off via a short column as a water-clear liquid at 1 - 10 mbar at an internal evaporator temperature of 100 - 160°C. 157.3 g of 1-(3-pyridinyl)-1,1-dimethoxy-2-aminoethane are obtained having a purity of 98 - 99% (determined in comparison to a reference standard by means of titration, HPLC-MS and NMR). This corresponds to a yield of 85% of theory, based on the 3-acetylpyridine used.

Example 2:

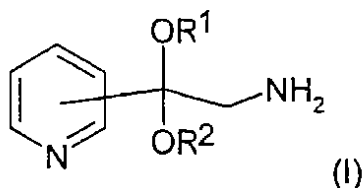
Preparation of 1-(3-pyridinyl)-1,1-dimethoxy-2-aminoethane, method 2

- 2(a) In a reactor, 174 g of 40% hydroxylammonium chloride solution, 121 g of
5 3-acetylpyridine and 245 g of 33% sodium hydroxide solution are reacted in a 3-
component metering within a temperature range of 15 - 25°C. The resulting sodium
salt solution of 3-acetylpyridine oxime is added with 2 g of methyltributylammonium
chloride.
- 10 2(b) Subsequently, this solution is reacted in a continuous process (recycle method
via static mixers with partial withdrawal) with a solution of 193 g of p-toluenesulfonyl
chloride and 655 g of toluene, up to an internal temperature of 35 - 38°C. The resulting
biphasic mixture is then passed through a separating zone and the solvent phase is
separated from the aqueous phase.
- 15 2(c) The solvent phase is allowed to run directly into an initially charged solution of
940 g of methanol (or methanol/toluene mixture from the 1st solvent distillation, see
below) and 48 g of sodium hydroxide. The temperature is kept within a range of 20 -
40°C. The reaction solution is allowed to continue to react for another 5 - 10 hours.
- 20 The methanol was distilled out of the reaction mixture as an azeotropic mixture
together with toluene (1st solvent distillation). The azeotropic solvent mixture can be
reused in the above-described reaction (see above). After the distillation, the distillation
residue is cooled to 25°C and the p-toluenesulfonic acid sodium salt is subsequently
filtered off and washed with 85 g of toluene. The filtrate is subsequently concentrated
- 25 by distillation under reduced pressure (approx. 100 - 200 mbar) up to an internal
temperature of approx. 120 - 130°C. Subsequently, 10 - 20 g of polyethylene glycol
600 are added to the distillation residue and the 1-(3-pyridinyl)-1,1-dimethoxy-2-amino-
ethane is distilled off via a short column as a water-clear liquid at 1 - 10 mbar at an
internal evaporator temperature of 100 - 160°C. 148 g of 1-(3-pyridinyl)-1,1-dimethoxy-
- 30 2-aminoethane are obtained having a purity of 98 - 99% (determined in comparison to

a reference standard by means of titration, HPLC-MS and NMR). This corresponds to a yield of 80% of theory, based on the 3-acetylpyridine used.

What is claimed is:

1. A process for preparing 1-(pyridinyl)-1,1-dialkoxy-1-aminoethane derivatives of the formula (I)

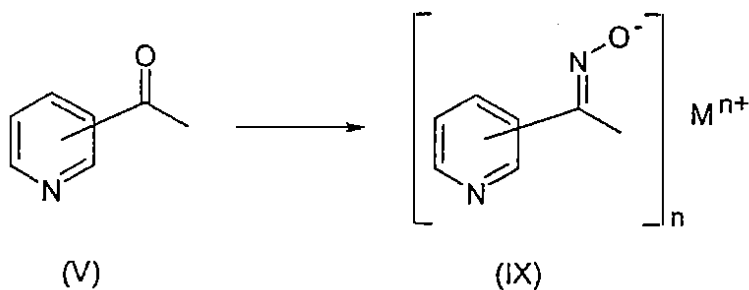


where R^1 and R^2 are each independently (C_1 - C_6)-alkyl, where the alkyl group may be straight-chain or branched, or where R^1 and R^2 together with the oxygen atoms form a cyclic ketal in which R^1 and R^2 together are a (C_2 - C_4)-alkylidene group, and where the pyridine radical is substituted in the 2-, 3- or 4-position, preferably in the 3-position,

10

which comprises,

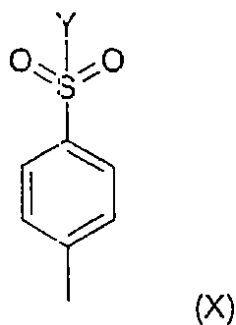
- 15 in process step (a), converting acetylpyridine of the formula (V) using an aqueous solution of a hydroxylammonium compound or an aqueous solution of hydroxylamine, with the addition of an inorganic base comprising M^{n+} , to the acetylpyridine oxime metal salt of the formula (IX) where n is 1 or 2 and M^{n+} is an alkali metal or alkaline earth metal ion



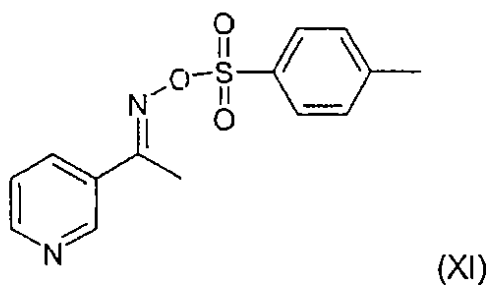
19
19

17

in process step (b), reacting the acetylpyridine metal salt of the formula (IX) with a solution of a p-toluenesulfonic acid derivative (X) containing a leaving group Y



where Y is F, Cl or Br, in a suitable solvent which is water-immiscible or sparingly water-soluble or water-insoluble to give the acetylpyridine tosyl oxime of the formula (XI)

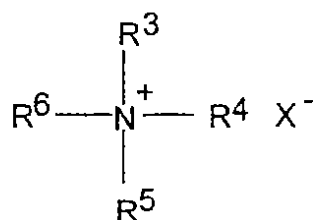


the reaction proceeding in a biphasic mixture of water and suitable solvent, optionally with the use of one or more phase transfer catalysts,

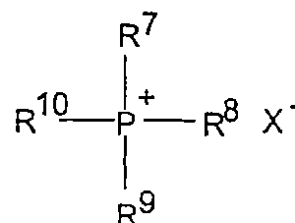
and, in process step (c), converting acetylpyridine tosyl oxime of the formula (XI) to a mixture of an alkali metal alkoxide, an alkali metal hydroxide, an alkaline earth metal alkoxide or an alkaline earth metal hydroxide with an alcohol to a compound of the formula (I), where "alkoxide" means R^1O^- and/or R^2O^- , and where alcohol means R^1OH and/or R^2OH , and R^1 and R^2 are each as defined for the compound of the formula (I),

and conducting the process continuously or batchwise independently for each process step (a) to (c).

2. The process as claimed in claim 1, wherein the pyridine radical is substituted in the 3-position.
3. The process as claimed in one of claims 1 or 2, wherein R^1 and R^2 are each (C₁-C₆)-alkyl.
4. The process as claimed in one of claims 1 to 3, wherein, in process step (a), hydroxylamine, hydroxylammonium chloride or hydroxylammonium sulfate are used.
5. The process as claimed in one of claims 1 to 4, wherein, in process step (a), M^{n+} means Li^+ , Na^+ , K^+ or Ca^{2+} .
6. The process as claimed in one of claims 1 to 5, wherein, in process step (a), the inorganic base comprising M^{n+} is lithium hydroxide, sodium hydroxide, sodium carbonate, sodium hydrogencarbonate, potassium hydroxide, potassium carbonate or calcium hydroxide.
7. The process as claimed in one of claims 1 to 6, wherein, in process step (b), the leaving group Y is Cl.
8. The process as claimed in one of claims 1 to 7, wherein, in process step (b), the phase transfer catalyst is a quaternary ammonium salt of the formula (XII) or a phosphonium salt of the formula (XIII)



(XII)



(XIII)

where R^3 to R^{10} are the same or different and are each independently

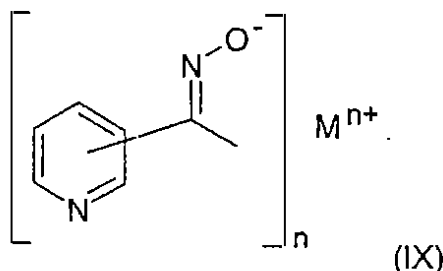
- a) $(\text{C}_1\text{-C}_{20})$ -alkyl, straight-chain or branched,
- b) benzyl or
- c) phenyl, and

X^- is an anion, for example fluoride, chloride, bromide, iodide, hydroxide, hydrogensulfate, tetrafluoroborate, acetate, trifluoromethanesulfonate, nitrate, hexafluoroantimonate, preferably methyltributylammonium chloride.

9. The process as claimed in one of claims 1 to 8, wherein, in process step (c), lithium hydroxide, lithium methoxide, lithium ethoxide, sodium hydroxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium hydroxide, potassium methoxide, potassium ethoxide, cesium hydroxide, cesium methoxide or cesium ethoxide are used.

10. The process as claimed in one of claims 1 to 9, wherein, in process step (c), the acetylpyridine tosyl oxime of the formula (XI) is used without preceding drying.

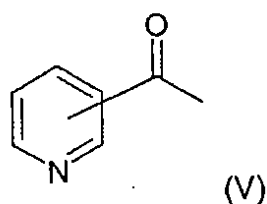
11. The process for preparing an acetylpyridine oxime metal salt of the formula (IX)



where n is 1 or 2 and M^{n+} is an alkali metal ion or alkaline earth metal ion, and where the pyridine radical is substituted in the 2-, 3- or 4-position,

5 which comprises

converting acetylpyridine of the formula (V)



10

using an aqueous solution of hydroxylamine or of a hydroxylammonium compound, with the addition of an inorganic base comprising M^{n+} , to the acetylpyridine oxime metal salt of the formula (IX),

15 and conducting the process continuously or batchwise.

12. The process as claimed in claim 11, wherein the pyridine radical is substituted in the 3-position.

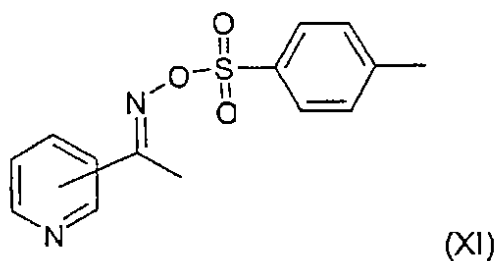
20 13. The process as claimed in one of claims 11 or 12, wherein M^{n+} is Li^+ , Na^+ , K^+ or Ca^{2+} .

14. The process as claimed in one of claims 11 to 13, wherein the inorganic base comprising M^{n+} is lithium hydroxide, sodium hydroxide, sodium carbonate, sodium
25 hydrogencarbonate, potassium hydroxide, potassium carbonate or calcium hydroxide.

15. The process as claimed in claim 11 to 14, which is conducted continuously.

21

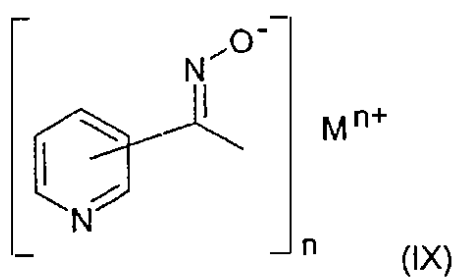
16. A process for preparing the compound of the formula (XI)



5 where the pyridine radical is substituted in the 2-, 3- or 4-position,

which comprises

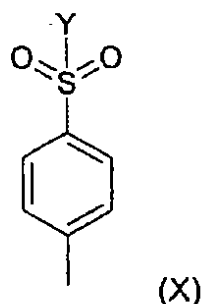
10 reacting the acetylpyridine metal salt of the formula (IX)



where n is 1 or 2 and M^{n+} is an alkali metal ion or alkaline earth metal ion

15 with a solution of a p-toluenesulfonic acid derivative (VII) containing a leaving group Y

22



where Y is F, Cl or Br, in a suitable solvent which is water-insoluble or sparingly water-soluble to give the acetylpyridine tosyl oxime of the formula (XI),

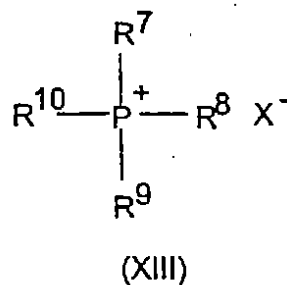
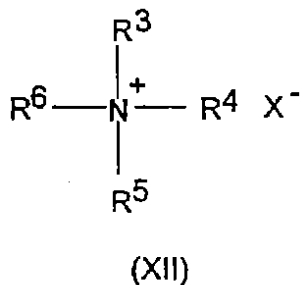
5

the reaction proceeding in a biphasic mixture of water and suitable water-insoluble solvent, and the reaction proceeding optionally with the use of one or more phase transfer catalysts,

10 and conducting the process continuously or batchwise.

17. The process as claimed in claim 16, which proceeds with the use of one or more phase transfer catalysts, and wherein the phase transfer catalyst is a quaternary ammonium salt of the formula (XII) or a phosphonium salt of the formula (XIII)

15



where R^3 to R^{10} are the same or different and are each independently

a) (C₁-C₂₀)-alkyl, straight-chain or branched,

20

b) benzyl or

22
22

c) phenyl, and

X⁻ is an anion, for example fluoride, chloride, bromide, iodide, hydroxide, hydrogensulfate, tetrafluoroborate, acetate, trifluoromethanesulfonate, nitrate, hexafluoroantimonate, preferably methyltributylammonium chloride.

5

18. The process as claimed in claim 16 or 17, wherein the pyridine radical is substituted in the 3-position.

10 19. The process as claimed in one of claims 16 to 18, which is conducted continuously.

22
23

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI

(43) Fecha de Publicación Internacional
26 Agosto 2004 (26.08.2004)
PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/072026 A2

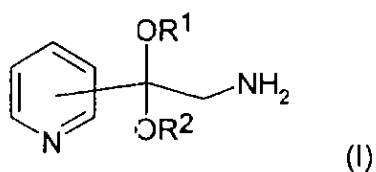
-
- (51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D
(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2004/000640
(22) Fecha de Presentación Internacional: 27 Enero 2004 (27.01.2004)
(25) Idioma de Presentación: Inglés
(26) Idioma de Publicación: Inglés
(30) Datos de Prioridad:
103 05 391.3 11 Febrero 2003 (11.02.2003) DE
(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto US): AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH (DE/DE); Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE)
(72) Inventores: FLEMMING, Hans-Wolfram; Anden Tañen 3, 61250 Usingen (DE), KORB, Gerhard; Reichenberger Ring 47, 63512 Hainburg (DE). MUELLER-LEHAR, Juergen; Am Zuckerberg 21b, 55278 Weinolsheim (DE). WEBER, Walter; Casteller Strasse 53, 65719 Hofheim (DE).
(74) Representante común: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH; Patentes y Licencias, Industriepark Höchst Via K 801, 65926 Frankfurt (DE)
(81) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FL, GB, GD, GE, GH, GM, HF, 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, NO, NZ, OM, PH, PL, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
(84) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de protección nacional disponible): ARIPO patente (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR)

Publicada:

- sin reporte de búsqueda internacional y para volverse a publicar ante el recibo de este reporte

Para una explicación de los códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a la "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE AMINO CETALES SUSTITUIDOS CON PIRIDINA



(57) Extracto: La presente invención se relaciona con un proceso eficiente para preparar derivados de 1-(piridinil)-1, 1-si-alcoxi-2-amino etano de la fórmula (I) con cuyos compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse en alta pureza y obtenido en forma de la base libre sin aislar la acetil piridina oxima de la fórmula (XI), el cual es un producto crítico desde un punto de vista de seguridad como un sólido.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



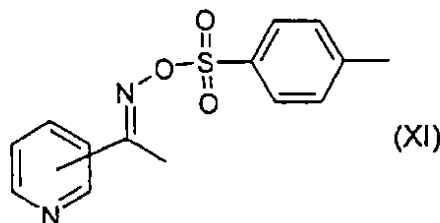
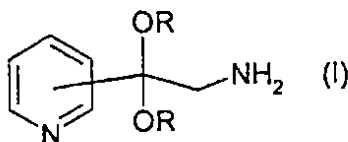
(43) International Publication Date
26 August 2004 (26.08.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/072026 A3

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 213/50, 213/51, 213/38, 213/53
- (21) International Application Number: PCT/EP2004/000640
- (22) International Filing Date: 27 January 2004 (27.01.2004)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
103 05 391.3 11 February 2003 (11.02.2003) DE
- (71) Applicant (for all designated States except US): AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE], Brünningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE).
- (72) Inventors: FLEMMING, Hans-Wolfram; An den Tannen 3, 61250 Usingen (DE). KORB, Gerhard; Reichenberger Ring 47, 63512 Hainburg (DE). MUELLER-LEHAR, Juergen, Am Zuckerberg 21b, 55278 Weinolsheim (DE). WEBER, Walter, Casteller Strasse 53, 65719 Hofheim (DE).
- (74) Common Representative: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH; Patent-und Lizenzabteilung, Industriepark Höchst, Geb. K 801, 65926 Frankfurt (DE).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (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 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- (88) Date of publication of the international search report:
30 September 2004
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING PYRIDINE-SUBSTITUTED AMINO KETAL DERIVATIVES



(57) Abstract: The present invention relates to an efficient process for preparing derivatives of 1-(pyridinyl)-1, 1-dialkoxy-2-aminoethane of the formula (I), with which compounds of the formula (I) can be prepared in high purity and yield and in the form of the free base without isolating the acetylpyridine oxime of the formula (XI) which is a critical product from a safety point of view as a solid.

WO 2004/072026 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/000640

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D213/50 C07D213/51 C07D213/38 C07D213/53

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 291 673 A (WARNER LAMBERT CO) 23 November 1988 (1988-11-23) example 6, step 1	1-19
Y	BRUNNER, HENRI ET AL: "Enantioselective catalysis CXL1 '1'. Tridentate ligands with 1-(pyridin-2-yl)ethylamine as chiral building block in the enantioselective transfer hydrogenation of acetophenone" MONATSCHEFTE FUER CHEMIE, vol. 133, no. 2, 2002, pages 115-126, XP002289284 experimental, compound 1, page 120 ----- -/-	1-19

☒ 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

3 August 2004

Date of mailing of the International search report

12/08/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040. Tx: 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Frelon, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/000640

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
Y	DATABASE CASREACT 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; LAMATTINA, JOHN L. ET AL: ".alpha.-Amino acetals. 2,2-Diethoxy-2-(4-pyridyl)ethylamine" XP002289290 retrieved from STN Database accession no. 106:138221 abstract and reactions & ORGANIC SYNTHESSES, 64, 19-26 CODEN: ORSYAT; ISSN: 0078-6209, 1985,	1-19
X	DATABASE CASREACT 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SHARGHI, HASHEM ET AL: "Selective synthesis of E and Z isomers of oximes" XP002289291 retrieved from STN Database accession no. 134:280369 abstract and reactions & SYNLETT, (1), 99-101 CODEN: SYNLES; ISSN: 0936-5214, 2001,	1,11
Y	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MORIARTY, ROBERT M. ET AL: "Oxidative cleavage of ketoximes with iodosobenzene diacetate" XP002289292 retrieved from STN Database accession no. 1987:119397 abstract & SYNTHETIC COMMUNICATIONS, vol. 16, no. 10, 1986, pages 1247-1254, -& DATABASE BEILSTEIN: citation reference 5771769, reaction ID 44899	1-19
Y	CHANG, ZEN YU ET AL: "Diastereoselectivity of organometallic additions to nitrones bearing stereogenic N-substituents" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 55, no. 11, 1990, pages 3464-3474, XP002289285 experimental section, page 3470	1-19
Y	BLICKE, F. F. ET AL: "Naphthylaminoalkanes" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 61, 1780 -2 CODEN: JACSAT; ISSN: 0002-7863, 1939, XP002289286 experimental part, page1781 -/--	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/000640

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
Y	ADKINS, HOMER ET AL: "Preparation of derivatives of pyrrole and pyridine by hydrogenation" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 66, 1944, pages 1293-1295, XP002289287 experimental part, page 1294	1-19
Y	CHUNG, JOHN Y. L. ET AL: "Practical chemoenzymatic synthesis of a 3-pyridylethanolamino .beta.3 adrenergic receptor agonist" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 40, no. 37, 1999, pages 6739-6743, XP002289288 scheme 1: steps a1, a2 and b	1-19
Y	DATABASE CASREACT 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; VAN DER MEER, S. ET AL: "Chloramphenicol analogs. I.DL-2-Dichloroacetamido-1-(4-pyridyl)-1,3 - propanediol" XP002289293 retrieved from STN Database accession no. 48:18350 abstract and reactions & RECUEIL DES TRAVAUX CHIMIQUES DES PAYS-BAS ET DE LA BELGIQUE 72, 236-46 CODEN: RTCPB4; ISSN: 0370-7539, 1953,	1-19
Y	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; GROB, C. A. ET AL: "Fragmentation reactions. VII. Beckmann rearrangement and fragmentation. 1. Mechanism and detection of intermediates" XP002289294 retrieved from STN Database accession no. 1964:431821 abstract & HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 47, no. 4, 1964, pages 1003-1021,	1-19
Y	LAMATTINA J L ET AL: "Use of the Neber rearrangement for the synthesis of alpha-amino acetals" SYNTHESIS, GEORG THIEME VERLAG. STUTTGART, DE, no. 4, 1 April 1980 (1980-04-01), pages 329-330, XP002095693 ISSN: 0039-7881 the whole document	1-19
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/000640

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
Y	GANELLIN, C. ROBIN ET AL: "Design of Potent Non-Thiourea H3-Receptor Histamine Antagonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 38, no. 17, 1995, pages 3342-3350, XP002289289 experimental section, page 3348, column 2	1-19
Y	DATABASE CASREACT 'Online!' CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; DIVO, C. ET AL: "Use of a blowing technique in the microdetermination of anionic surfactants" XP002289295 retrieved from STN Database accession no. 94:71043 reactions; abstract & RIVISTA ITALIANA DELLE SOSTANZE GRASSE, 57(7), 329-32 CODEN: RISGAD; ISSN: 0035-6808, 1980,	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

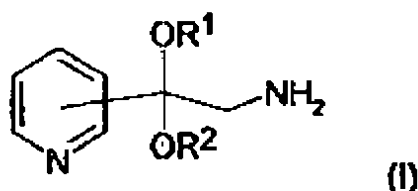
Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/000640

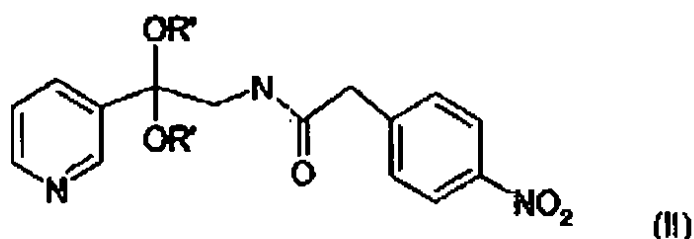
Parent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0291673	A	23-11-1988	US 4798841 A	17-01-1989
			AT 90078 T	15-06-1993
			DE 3881439 D1	08-07-1993
			DE 3881439 T2	23-09-1993
			EP 0291673 A1	23-11-1988
			ES 2054723 T3	16-08-1994
			JP 2714391 B2	16-02-1998
			JP 63258457 A	25-10-1988
			US 4929734 A	29-05-1990
			US 5073561 A	17-12-1991

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE AMINOCETALES SUSTITUIDOS CON PIRIDINA

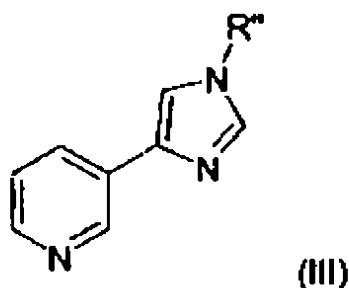
El presente invento proporciona un procedimiento para preparar derivados de dialcoxiaminoetano sustituido con piridinilo de fórmula (I) e intermedios en el procedimiento según el invento.



Los compuestos de fórmula (I) son intermedios en la preparación de ingredientes farmacéuticos activos. Por ejemplo, la Patente EE.UU. 5.792.871 describe la síntesis de derivados de un compuesto de fórmula (I) en el que el radical piridina se sustituye en la posición 3 y R' es un alquilo (C₁-C₃). Partiendo de estos derivados, según el documento EE.UU. 5.792.871, se obtienen los compuestos de fórmula (II).



Además, los compuestos de fórmula (I) se usan como un bloque de construcción para preparar derivados de piridinimidazol de fórmula (III) (J. Am. Soc., 1938, 753-755)



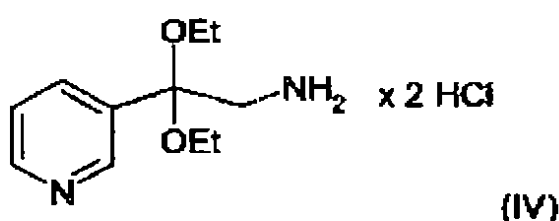
donde R'' es H, SH.

Se usaron derivados del piridinimidazol de fórmula (III) en turnos para preparar nuevos antibióticos macrólidos, por ejemplo telitromicina (documento EE.UU. 5.635.485).

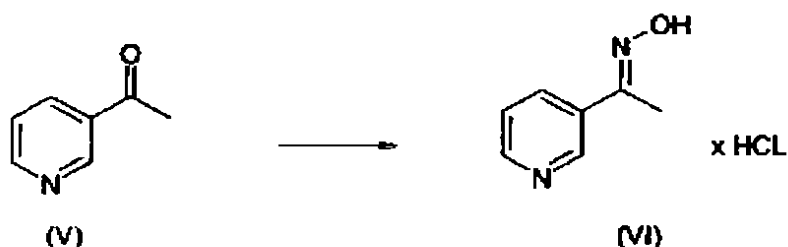
Los procedimientos conocidos para preparar compuestos de fórmula (I) están basados en la acción de alcóxidos de metales alcalinos en ésteres p-toluensulfónicos de cetoximas en disolución alcohólica, por ejemplo, derivados de aminocetales de fórmula (I) dan como un intermedio en la preparación de aminocetonas cíclicas (F. Möller:

- 5 Amine durch Umlagerungsreaktionen (Nebert-Umlagerung) [Amines by rearrangement reactions (Nebert rearrangement)], Houben-Weyl 11/1: Stickstoffverbindungen II [Nitrogen compounds II] (1957), pág. 903-905).

- La preparación de derivados de 1-(piridinil)-1,1-dialcoxi-2-aminoetano de fórmula (I) se describe en la Patente EE.UU. 5.792.871 usando el ejemplo del dihidrocloruro de 1-(3-piridinil)-1,1-dietoxi-2-aminoetano de fórmula (IV) mediante el siguiente procedimiento de tres etapas:
- 10



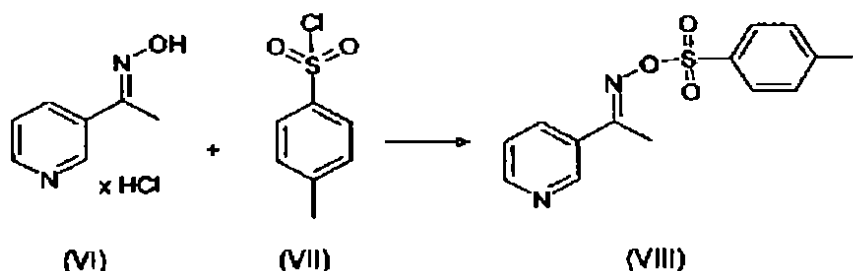
- En este método, la 3-acetilpiridina de fórmula (V) se oxima inicialmente con cloruro de hidroxilamonio en metanol. La 3-acetilpiridinoxima resultante de fórmula (VI) se convierte a piridina por un cambio de disolvente y se seca mediante una pluralidad de procedimientos de destilación y además por adición de piridina fresca (contenido en agua < 5% en moles).
- 15



- Alternativamente, la oximación se lleva a cabo directamente en piridina y el secado se efectúa de la misma manera. La mezcla resultante del hidrocloreto de 3-acetilpiridinoxima de fórmula (VI) y la piridina se hace reaccionar posteriormente con cloruro de tosilo de fórmula (VII) para dar la 3-acetilpiridintosiloxima de fórmula (VIII), precipitada a partir de la mezcla con agua y aislada.
- 20

31

-3-



La tosiloxima resultante de fórmula (VIII) se hace reaccionar posteriormente con etóxido de potasio en etanol en un reagrupamiento de Neber para dar el aminocetal. La sal de potasio del ácido p-toluensulfónico resultante se filtra después de la dilución con metil-terc-butiléter, y la disolución filtrada se mezcla con cloruro de hidrógeno disuelto en éter. Esto precipita el dihidrocloruro de 1-(3-piridinil)-1,1-dietoxi-2-aminoetano de fórmula (IV) como un sólido de color naranja.

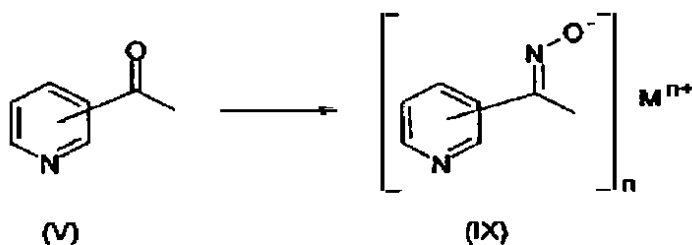
Según el documento EE.UU. 5.792.871, la pureza del producto aislado podría estimarse sólo con la ayuda de datos de RMN ¹H y ¹³C a > 95% como una consecuencia de impurezas desconocidas. Para la reacción adicional, el dihidrocloruro de aminocetal (IV) se suspende en agua y se mezcla con disolución de hidróxido sódico, para preparar el aminocetal como la base libre que se requiera para la reacción de acoplamiento adicional.

El procedimiento descrito anteriormente tiene algunas desventajas para el aumento a escala industrial: primero, cada uno de los intermedios obtenidos tienen que secarse por procedimientos de destilación. Segundo, el intermedio de 3-acetilpiridintosiloxima de fórmula (VIII) descompone muy fácilmente en caso de almacenaje prolongado por encima de temperatura ambiente, liberando grandes cantidades de energía (la energía de descomposición para la 3-acetilpiridintosiloxima es aproximadamente 1000 J/g, véase además el aviso con respecto al almacenaje de un éster de la toluensulfónicocetoxima en F. Möller: Amine durch Umlagerungsreaktionen (Neber Umlagerung), Houben-Weyl 11/1: Stickstoffverbindungen II (1957), pág. 903-905). Tercero, el dihidrocloruro de 1-(3-piridinil)-1,1-dietoxi-2-aminoetano (IV) preparado de esta manera se contamina por subproductos, lo que se confirma por la fuerte coloración. Cuarto, para obtener el 1-(3-piridinil)-1,1-dietoxi-2-aminoetano libre, la sal (IV) aislada tiene que liberarse con una base auxiliar en una etapa adicional. Quinto, hay frecuentes cambios de disolvente durante el procedimiento. Las mezclas de disolventes tienen entonces que desarrollarse de nuevo de manera muy cara, lo que provoca polución medioambiental.

Es un objeto del presente invento encontrar un procedimiento más eficaz y se-

guro para sintetizar los compuestos de fórmula (I).

El presente invento proporciona por lo tanto, un procedimiento para preparar derivados de 1-piridinil-1,1-dialcoxi-2-aminoetano de fórmula (I), donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente del otro un alquilo (C_1-C_6), donde el grupo alquilo puede ser lineal o ramificado, o donde R^1 y R^2 forman junto con los átomos de oxígeno un cetal cíclico en el que R^1 y R^2 juntos son un grupo alquilideno (C_2-C_4), y donde el radical piridina está sustituido en la posición 2, 3 o 4, preferiblemente en la posición 3, que comprende, en la etapa (a) del procedimiento, convertir la acetilpiridina de fórmula (V) usando una disolución acuosa de un compuesto de hidroxilamonio, por ejemplo cloruro de hidroxilamonio o sulfato de hidroxilamonio, o una disolución acuosa de hidroxilamina, con la adición simultánea o posterior de una base inorgánica que comprende M^{n+} , a la sal metálica de acetilpiridinóxima de fórmula (IX), donde n es 1 o 2 y M^{n+} es un ión de metal alcalino donde $n=1$ o un ión de metal alcalinotérreo donde $n=2$, preferiblemente Li^+ , Na^+ , K^+ o Ca^{2+} .



15

R^1 y R^2 son preferiblemente cada uno un radical alquilo (C_1-C_6). Se da una preferencia particular a que R^1 y R^2 sean iguales y que sea cada uno un radical alquilo (C_1-C_6). El alquilo (C_1-C_6) es, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o n-hexilo.

20

El cetal cíclico que contiene un grupo alquilideno (C_2-C_4) es, por ejemplo, un radical [1,3]dioxolano o un radical [1,3]dioxano.

La preparación puede efectuarse en discontinuo o de forma continua mediante un medidor sencillo o multicomponente. El compuesto de la fórmula (IX) puede aislarse o procesarse adicionalmente como una disolución o una suspensión.

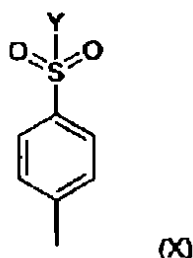
25

M^{n+} es, por ejemplo, Li^+ , Na^+ , K^+ o Ca^{2+} . Son bases inorgánicas que comprenden M^{n+} , por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, carbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos o hidrógeno-carbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos o mezclas de los mismos, preferiblemente hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, carbonato sódico, hidrógeno-carbonato sódico o carbonato de potasio.

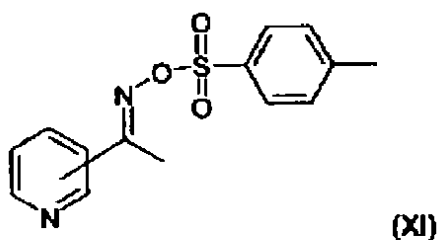
30

Para 100 moles de acetilpiridina se da preferencia al uso de 98-120 moles de hidroxilamina o un compuesto de hidroxilamonio, más preferiblemente 99-101 moles; y además 200-300 moles de una base inorgánica que comprende M^+ , más preferiblemente 200-220 moles, o 100-150 moles de una base inorgánica que comprende M^{2+} , más preferiblemente 100-110 moles.

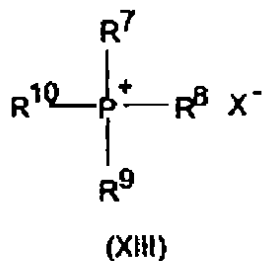
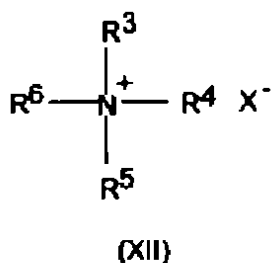
En la etapa (b) del procedimiento, la disolución acuosa, la suspensión acuosa o el sólido aislado de sal metálica de acetilpiridina de fórmula (IX) se hace reaccionar con una disolución de un derivado del ácido p-toluensulfónico (X) que contiene un grupo saliente Y



donde Y es F, Cl o Br, preferiblemente Cl, en un disolvente adecuado que es insoluble en agua o soluble en agua con moderación, para dar la acetilpiridintosiloxima de fórmula (XI)



La reacción continúa en una mezcla bifásica de agua y un disolvente insoluble en agua adecuado, y la reacción continúa opcionalmente con el uso de uno o más catalizadores de transferencia de fase, por ejemplo sales de amonio cuaternario o fosfonio, preferiblemente una sal de amonio cuaternario de fórmula (XII) o una sal de fosfonio de fórmula (XIII)



donde R^3 a R^{10} son iguales o diferentes y son cada uno independientemente del otro

- a) alquilo (C_1 - C_{20}), de cadena lineal o ramificada,
- b) bencilo o
- c) fenilo, y

- 5 X^- es un anión, por ejemplo fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, hidróxido, hidrógeno-sulfato, tetrafluoroborato, acetato, trifluorometanosulfonato, nitrato, hexafluoroantimonio.

- 10 La reacción en una mezcla bifásica se lleva a cabo preferiblemente con el uso de uno o más catalizadores de transferencia de fase, pero también continúa sin catalizador de transferencia de fase.

- 15 La etapa (b) del procedimiento puede efectuarse en discontinuo o de forma continua, preferiblemente de forma continua, en cuyo caso la concentración del compuesto de fórmula (XI), que es crítica desde un punto de vista de la seguridad, se mantiene baja. La mezcla resultante de disolvente y fase acuosa se separa posteriormente mediante los métodos acostumbrados de separación de fase. La fase acuosa contiene las sales metálicas disueltas usadas. La fase acuosa se alimenta a una purificación biológica. Opcionalmente, la fase acuosa puede lavarse posteriormente uno o más veces con un disolvente insoluble en agua adecuado, y las fases de disolvente se combinan y procesan juntas adicionalmente. La fase de disolvente contiene el compuesto de fórmula (XI).

20 En la etapa (b) del procedimiento, para 100 moles de sal de 3-acetilpiridinoxima de fórmula (IX), se da preferencia al uso de 0,1-50 moles, preferiblemente 0,2-10 moles, del catalizador de transferencia de fase.

- 25 Ejemplos de sales de amonio cuaternario de fórmula (XXII) son bromuro de tetrametilamonio, cloruro de tetrametilamonio, cloruro de tetraetilamonio, cloruro de n-butiltriethylamonio, cloruro de metiltriisopropilamonio, cloruro de metiltri-n-butilamonio (Aliquat® 175), bromuro de metiltri-n-butilamonio, hidrógeno-sulfato de metiltri-n-butilamonio, cloruro de metiltetra-n-butilamonio, cloruro de metiltri-n-octilamonio (Aliquat® 336), hidróxido de metiltri-n-octilamonio, cloruro de metiltricaprilamonio, hidróxido de metiltricaprilamonio, cloruro de dimetilbencilalquilo (C_8 - C_{18}), cloruro de tetra-n-propilamonio, cloruro de trietilhexilamonio, cloruro de trietil-n-octilamonio, bromuro de trietil-n-octilamonio, bromuro de trietil-n-decilamonio, bromuro de trietil-n-hexadecilamonio, cloruro de feniltriethylamonio, bromuro de etiltri-n-octilamonio, cloruro de tetra-n-butilamonio, bromuro de tetra-n-butilamonio, cloruro de tetra-n-butilamonio, 30 hidrógeno-sulfato de tetra-n-butilamonio, yoduro de tetrametilamonio, hidróxido de te-

trametilamonio pentahidratado, hidróxido de tetrametilamonio, bromuro de metiltrietilamonio, cloruro de tetrametilamonio monohidratado, bromuro de tetrametilamonio, yoduro de tetrametilamonio, tetrafluoroborato de tetrametilamonio, bromuro de (n-hexil)trimetilamonio, cloruro de feniltrimetilamonio, yoduro de feniltrimetilamonio, cloruro de benciltrimetilamonio, yoduro de benciltrimetilamonio, hidróxido de benciltrimetilamonio, bromuro de (n-octil)trimetilamonio, bromuro de (N-nonil)trimetilamonio, bromuro de tetra-n-propilamonio, yoduro de feniltriethylamonio, bromuro de (n-decil)trimetilamonio, cloruro de benciltriethylamonio, bromuro de benciltriethylamonio, tetrafluoroborato de benciltriethylamonio, hidróxido de benciltriethylamonio, cloruro de (n-dodecil)trimetilamonio, bromuro de (n-dodecil)trimetilamonio, cloruro de benciltri-n-propilamonio, bromuro de tetra-n-butilamonio, yoduro de tetra-n-butilamonio, acetato de tetra-n-butilamonio, hidrógeno-sulfato de tetra-n-butilamonio, hidróxido de tetra-n-butilamonio, trifluorometanosulfonato de tetra-n-butilamonio, cloruro de (n-tetradecil)trimetilamonio, bromuro de (n-tetradecil)trimetilamonio, bromuro de (n-hexadecil)trimetilamonio, cloruro de tetra-n-pentilamonio, yoduro de tetra-n-pentilamonio, cloruro de benciltri-n-butilamonio, bromuro de benciltri-n-butilamonio, cloruro de (n-hexadecil)piridinio monohidratado, bromuro de (n-hexadecil)piridinio monohidratado, bromuro de tetra-n-hexilamonio, hidrógeno-sulfato de tetra-n-hexilamonio, bromuro de tetra-n-octilamonio, yoduro de tetra-n-dodecilamonio o nitrato de tetra-n-dodecilamonio.

Ejemplos de sales de fosfonio de fórmula (XIII) son cloruro de tetra-n-butilfosfonio, bromuro de tetrafenilfosfonio, cloruro de metiltri-n-octilfosfonio, bromuro de metiltrifenilfosfonio, bromuro de etiltri-n-octilfosfonio, bromuro de tetra-n-butilfosfonio, cloruro de tetrafenilfosfonio, yoduro de tetrafenilfosfonio, hexafluoroantimonato de tetrafenilfosfonio, tetrafluoroborato de tetrafenilfosfonio, bromuro de (n-hexadecil)tri-n-butilfosfonio o cloruro de trifenilmetiltrifenilfosfonio.

Disolventes adecuados que son inmiscibles en agua o solubles en agua con moderación o insolubles en agua son, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos o aromáticos que están no sustituidos o sustituidos por uno o más grupos alquilo (C_1-C_4), por ejemplo metilo, o uno o más sustituyentes del grupo de flúor, cloro y bromo, preferiblemente tolueno, xileno (como los isómeros puros o mezclas de los isómeros), etilbenceno, heptano o diclorometano. También son adecuadas las mezclas de los disolventes adecuados mencionados.

Para 1 mol de derivado de ácido p-toluensulfónico (X), se da preferencia al uso de 0,6 a 1,1 kg de disolvente adecuado. En la reacción de 100 moles de sal de acetil-

piridinoxima de fórmula (IX), se da preferencia al uso de 99-150 moles, más preferiblemente 100-110 moles, de derivado de ácido p-toluensulfónico (X).

El término mezcla bifásica se refiere a la mezcla de dos fases líquidas – la fase acuosa que comprende la sal de acetilpiridinoxima (IX) y la fase de disolvente que comprende el derivado de ácido p-toluensulfónico (X). Cuando se usa un catalizador de transferencia de fase, puede estar presente o bien en la fase acuosa o en la fase de disolvente, o estar dividido entre las fases. La mezcla bifásica se agita y/o mezcla por métodos acostumbrados de operación de procedimiento discontinuo o continuo, así que se asegura la buena distribución de las fases.

La temperatura para la reacción en la etapa (b) del procedimiento en un procedimiento discontinuo es preferiblemente 0-50°C, más preferiblemente 5-30°C, y en un procedimiento continuo 0-60°C, más preferiblemente 5-40°C.

En la etapa (c) del procedimiento, la fase de disolvente comprende la acetilpiridintosiloxima de fórmula (XI), después del secado o sin secado anterior, se mide en una mezcla de alcóxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalino, alcóxido de metal alcalinotérreo o hidróxido de metal alcalinotérreo y un alcohol, donde "alcóxido" significa R^1O^- y/o R^2O^- , y donde alcohol significa R^1OH y/o R^2OH , y R^1 y R^2 son como se definen en el compuesto de fórmula (I), y se convierte al derivado 1-(piridinil)-1,1-dialcoxi-2-aminoetano de fórmula (I).

En la etapa (c) del procedimiento, para 100 moles de la acetilpiridintosiloxima de fórmula (XI), se da preferencia al uso de 99-500 moles de un alcóxido de metal alcalino, más preferiblemente 100-200 moles; o 99-500 moles de un hidróxido de metal alcalino, más preferiblemente 100-300 moles; o 50-250 moles de un alcóxido de metal alcalinotérreo, más preferiblemente 50-100 moles, o 50-250 moles de un hidróxido de metal alcalinotérreo, más preferiblemente 50-150 moles.

En la etapa (c) del procedimiento, se da preferencia al uso de hidróxidos o alcóxidos de metal alcalino, particularmente hidróxido de litio, metóxido de litio, etóxido de litio, hidróxido sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, hidróxido de potasio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, hidróxido de cesio, metóxido de cesio o etóxido de cesio.

La elección del alcóxido y/o el alcohol depende de la introducción de los grupos alcoxi deseados. Por ejemplo, para la preparación de 1-(piridinil)-1,1-dimetoxi-2-aminoetano, se usa una mezcla de un metóxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo en metanol o un hidróxido de metal alcalino en metanol. Para la preparación del compuesto 1-(piridinil)-1-([1,3]dioxolano)-2-aminoetano en el que R^1 y R^2 forman junto

con los átomos de oxígeno un cetali ciclico, se usa un hidróxido de metal alcalino en glicol, por ejemplo.

Para 1 mol de tosilato de acetilpiridinoxima de fórmula (XI), se da preferencia al uso de 0,3-3 kg, preferiblemente 0,5-1,5 kg del correspondiente alcohol.

- 5 La conversión se efectúa, por ejemplo, dentro de un intervalo de temperatura de 0-90°C, más preferiblemente a 10-60°C.

- Después de la reacción, una porción del disolvente se destila inicialmente, así que el subproducto de sal de ácido p-toluensulfónico precipita a temperatura ambiente. La destilación se efectúa por los métodos acostumbrados. La mezcla de disolventes que se ha destilado (destilado) puede reutilizarse directamente para la etapa (c) del procedimiento.
- 10

- La sal de metal alcalino o metal alcalinotérreo del ácido p-toluensulfónico se elimina por los métodos de filtración acostumbrados. Las fracciones restantes de disolventes se eliminan por destilación a presión atmosférica o preferiblemente a presión reducida, por los métodos acostumbrados.
- 15

- El derivado aminocetal de fórmula (I) opcionalmente se aísla posteriormente en una forma altamente pura o bien por destilación al vacío o rectificación, o por cristalización a partir del residuo de destilación obtenido en la destilación anterior. Por ejemplo, puede purificarse por destilación un compuesto de fórmula (I) en que R₁ y R₂ son cada uno metilo.
- 20

- El rendimiento en la destilación al vacío o rectificación puede mejorarse opcionalmente añadiendo un fundente al residuo de destilación. El término fundente se refiere a un líquido o un sólido ceroso cuya viscosidad se reduce con el calentamiento, mejorando así las propiedades de flujo del residuo a destilar, pero al mismo tiempo tiene un punto de ebullición considerablemente mayor que el del producto a destilar. El fundente usado es, por ejemplo, polietilenglicoles que tienen un peso molecular mayor que 400 (por ejemplo polietilenglicol 600 o polietilenglicol 1000), parafinas (C_nH_{2n+2} donde n > 15), alcoholes polihídricos (alcoholes que tienen más de un grupo OH, por ejemplo glicerol) o ésteres, por ejemplo sebacato de bis-2-etilo.
- 25

- La cristalización puede efectuarse por los métodos acostumbrados, con o sin el uso de disolventes orgánicos. Pueden usarse procedimientos de fusión o de disolvente.
- 30

- Las ventajas del procedimiento según el invento son, primero, el aislamiento directo de los compuestos de fórmula (I) como una base libre de alta pureza y muy buen rendimiento; segundo, que las condiciones de reacción seleccionadas permiten la oxi-
- 35

mación y la reacción de tosilación para llevarse a cabo en un procedimiento continuo, que siempre genera sólo pequeñas cantidades del intermedio de fórmula (XI) que es relevante desde un punto de vista de seguridad, sin aislar las acetilpiridintosiloximas que son críticas desde un punto de vista de la seguridad, como un sólido, ya que, después de un corto tiempo de retraso, se convierten directamente en un aparato en continuo al aminocetal de fórmula (I), que no es crítico desde un punto de vista de la seguridad; la preparación de los compuestos de fórmula (I) con alta pureza (mayor que 97%) y rendimiento (mayor que 75% basado en la acetilpiridina usada), en forma de la base libre de una manera que es adecuada para la escala industrial; y cuarto, el uso de un disolvente que puede reutilizarse directamente en el procedimiento en forma pura o en forma de mezclas, así que las implicaciones medioambientales se quedan muy pequeñas.

Ejemplo 1:

Preparación de 1-(3-piridinil)-1,1-dimetoxi-2-aminoetano, método 1

15 1(a) En un reactor, se hicieron reaccionar 174 g de disolución de cloruro de hidroxilamonio al 40%, 121 g de 3-acetilpiridina y 245 g de disolución de hidróxido sódico al 33%, en un medidor de 3 componentes dentro de un intervalo de temperatura de 15-25°C. La disolución de sal sódica resultante de 3-acetilpiridinoxima se hizo reaccionar con 2 g de cloruro de metiltributilamonio.

20 1(b) Posteriormente, esta disolución se hizo reaccionar en un procedimiento en continuo (método de reciclado por medio de mezcladores estáticos con retirada parcial) con una disolución de 193 g de cloruro de p-toluensulfonilo y 655 g de tolueno, hasta una temperatura interna de 35-38°C. La mezcla bifásica resultante se pasó entonces a través de una zona de separación y la fase de disolvente se separó de la fase acuosa.

25 1(c) La fase de disolvente se dejó marchar directamente en una disolución cargada inicialmente de 940 g de metanol (o mezcla metanol/tolueno de la primera destilación de disolvente, véase después) y 216 g de disolución de metóxido sódico al 30%. La temperatura se mantuvo dentro del intervalo de 20-40°C. La disolución de reacción se dejó continuar reaccionando durante otras 5-10 horas. El metanol se destiló de la mezcla de reacción como una mezcla azeotrópica junto con tolueno (primera destilación de disolvente) a 70-90°C y presión atmosférica. La mezcla azeotrópica de disolventes podía reutilizarse en la reacción descrita anteriormente (véase anteriormente). Después de la destilación, el residuo de destilación se enfrió a 25°C y la sal sódica del ácido p-toluensulfónico se filtró posteriormente y se lavó con 85 g de tolueno. El filtra-

do se concentró posteriormente por destilación a presión reducida (aproximadamente 100-200 mbares) hasta una temperatura interna de aproximadamente 120-130°C. Posteriormente, se añadieron 10-20 g de polietilenglicol 600 al residuo de destilación y se destiló el 1-(3-piridinil)-1,1-dimetoxi-2-aminoetano por medio de una columna corta como un líquido libre de agua a 1-10 mbares a una temperatura interna de evaporador de 100-160°C. Se obtuvieron 157,3 g de 1-(3-piridinil)-1,1-dimetoxi-2-aminoetano que tenía una pureza de 98-99% (determinado en comparación a un patrón de referencia por medio de titración, HPLC-MS y RMN). Esto corresponde a un rendimiento del 85% de la teoría, basado en la 3-acetilpiridina usada.

10 Ejemplo 2:

Preparación de 1-(3-piridinil)-1,1-dimetoxi-2-aminoetano, método 2

2(a) En un reactor se hicieron reaccionar 174 g de disolución de cloruro de hidroxilamonio al 40%, 121 g de 3-acetilpiridina y 245 g de disolución de hidróxido sódico al 33% en un medidor de 3 componentes dentro de un intervalo de temperatura de 15-25°C. La disolución de sal sódica resultante de 3-acetilpiridinoxima se añadió con 2 g de cloruro de metiltributilamonio.

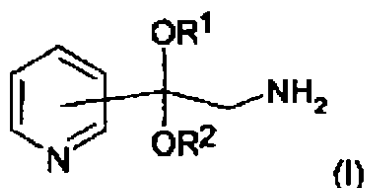
2(b) Posteriormente, esta disolución se hizo reaccionar en un procedimiento en continuo (método de reciclado por medio de mezcladores estáticos con retirada parcial) con una disolución de 193 g de cloruro de p-toluensulfonilo y 655 g de tolueno, hasta una temperatura interna de 35-38°C. La mezcla bifásica resultante se pasó después a través de una zona de separación y la fase de disolvente se separó de la fase acuosa.

2(c) La fase de disolvente se dejó marchar directamente en una disolución cargada inicialmente de 940 g de metanol (o mezcla metanol/tolueno de la primera destilación de disolvente, véase después) y 48 g de hidróxido sódico. La temperatura se mantuvo dentro de un intervalo de 20-40°C. La disolución de reacción se dejó continuar reaccionando durante otras 5-10 horas. El metanol se destiló de la mezcla de reacción como una mezcla azeotrópica junto con tolueno (primera destilación de disolvente). La mezcla azeotrópica de disolvente podía reutilizarse en la reacción descrita anteriormente (véase anteriormente). Después de la destilación, el residuo de destilación se enfrió a 25°C y la sal sódica del ácido p-toluensulfónico se filtró posteriormente y se lavó con 85 g de tolueno. El filtrado se concentró posteriormente por destilación a presión reducida (aproximadamente 100-200 mbares) hasta una temperatura interna de aproximadamente 120-130°C. Posteriormente, se añadieron 10-20 g de polietilenglicol 600 al residuo de destilación y se destiló el 1-(3-piridinil)-1,1-dimetoxi-2-

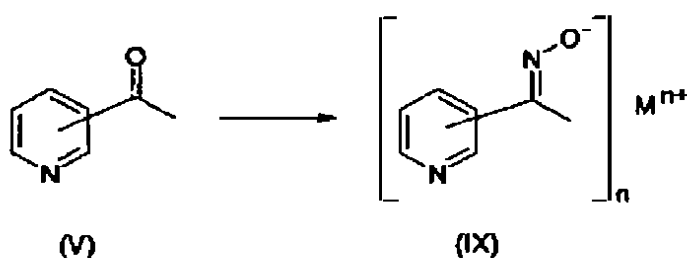
aminoetano por medio de una columna corta como un líquido libre de agua a 1-10 mbares a una temperatura interna de evaporador de 100-160°C. Se obtuvieron 148 g de 1-(3-piridinil)-1,1-dimetoxi-2-aminoetano que tenía una pureza de 98-99% (determinado en comparación a un patrón de referencia por medio de titración, HPLC-MS y RMN). Esto corresponde a un rendimiento del 80% de la teoría, basado en la 3-acetilpiridina usada.

REIVINDICACIONES

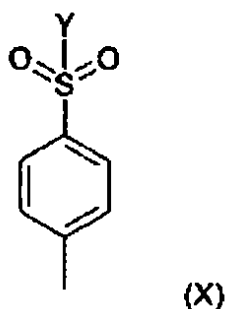
1. Un procedimiento para preparar derivados de 1-(piridinil)-1,1-dialcoxi-1-aminoetano de fórmula (I)



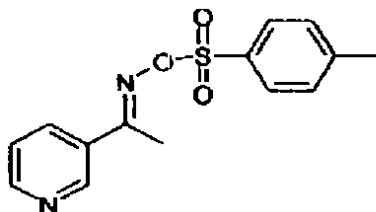
- 5 donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente del otro un alquilo (C_1-C_8), donde el grupo alquilo puede ser de cadena lineal o ramificada, o donde R^1 y R^2 forman junto con los átomos de oxígeno un cetral cíclico en que R^1 y R^2 juntos son un grupo alquildeno (C_2-C_4), y donde el radical piridina está sustituido en la posición 2, 3 o 4, preferiblemente en la posición 3,
- 10 que comprende,
- en la etapa (a) del procedimiento, convertir la acetilpiridina de fórmula (V) usando una disolución acuosa de un compuesto de hidroxilamonio o una disolución acuosa de hidroxilamina, con la adición de una base inorgánica que comprende M^{n+} , a la sal metálica de acetilpiridinóxima de fórmula (IX), donde n es 1 o 2 y M^{n+} es un ión de metal alcalino o alcalinotérreo
- 15



en la etapa (b) del procedimiento, hacer reaccionar la sal metálica de acetilpiridina de fórmula (IX) con una disolución de un derivado de ácido p-toluensulfónico (X) que contiene un grupo saliente Y



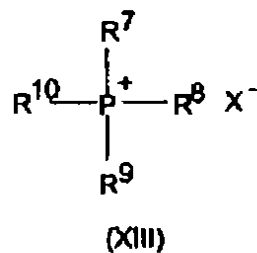
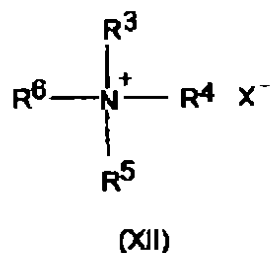
donde Y es F, Cl o Br, en un disolvente adecuado que es inmisible en agua o soluble en agua con moderación o insoluble en agua para dar la acetilpiridintosiloxima de fórmula (XI)



(XI)

- 5 continuar la reacción en una mezcla bifásica de agua y disolvente adecuado, opcionalmente con el uso de uno o más catalizadores de transferencia de fase, y, en la etapa (c) del procedimiento, convertir la acetilpiridintosiloxima de fórmula (XI) a una mezcla de un alcóxido de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalino, un alcóxido de metal alcalinotérreo o un hidróxido de metal alcalinotérreo con un alcohol a un compuesto de fórmula (I), donde "alcóxido" significa $R^1 O^-$ y/o $R^2 O^-$, y donde alcohol significa $R^1 OH$ y/o $R^2 OH$, y R^1 y R^2 son cada uno como se define para el compuesto de fórmula (I), y conducir el procedimiento de forma: continua o discontinua independientemente para cada etapa (a) a (c) del procedimiento.
- 10 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde el radical piridina está sustituido en la posición 3.
3. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde R^1 y R^2 son cada uno un alquilo (C_1-C_6).
4. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde, en la etapa (a) del procedimiento se usan hidroxilamina, cloruro de hidroxilamonio o sulfato de hidroxilamonio.
- 20 5. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde, en la etapa (a) del procedimiento, M^{n+} significa Li^+ , Na^+ , K^+ o Ca^{2+} .
6. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde, en la etapa (a) del procedimiento, la base inorgánica que comprende M^{n+} es hidróxido de litio, hidróxido sódico, carbonato sódico, hidrógeno-carbonato de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio o hidróxido de calcio.
- 25 7. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde, en la etapa (b) del procedimiento el grupo saliente Y es Cl.
- 30 8. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde, en la etapa (b) del procedimiento el catalizador de transferencia de fase es una sal

de amonio cuaternario de fórmula (XII) o una sal de fosfonio de fórmula (XIII)



donde R^3 a R^{10} son iguales o diferentes y son cada uno independientemente de los otros

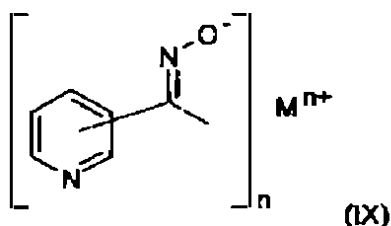
- 5 a) alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{20}$), de cadena lineal o ramificada,
 b) bencilo o
 c) fenilo, y

X^- es un anión, por ejemplo fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, hidróxido, monohidrato, pentahidrato, hidrógeno-sulfato, tetrafluoroborato, acetato, trifluorometanosulfonato, nitrato, hexafluoroantimonato, preferiblemente cloruro de metiltributilamonio.

- 10 9. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde, en la etapa (c) del procedimiento se usan hidróxido de litio, metóxido de litio, etóxido de litio, hidróxido sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, hidróxido de potasio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, hidróxido de cesio, metóxido de cesio o etóxido de cesio.

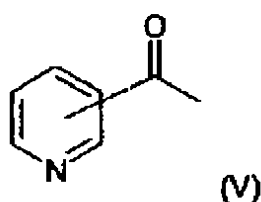
15 10. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde, en la etapa (c) del procedimiento, la acetilpiridintosiloxima de fórmula (XI) se usa sin secado anterior.

- 20 11. El procedimiento para preparar una sal metálica de acetilpiridinoxima de fórmula (IX)



donde n es 1 o 2 y M^{n+} es un ión de metal alcalino o un ión de metal alcalinotérreo, y donde el radical piridina está sustituido en la posición 2, 3 o 4, que comprende,

- 25 convertir la acetilpiridina de fórmula (V)



usando una disolución acuosa de hidroxilamina o de un compuesto de hidroxilamonio, con la adición de una base inorgánica que comprende M^{n+} , a la sal metálica de acetilpiridinoxima de fórmula (IX),

5 y conducir el procedimiento de forma continua o discontinua.

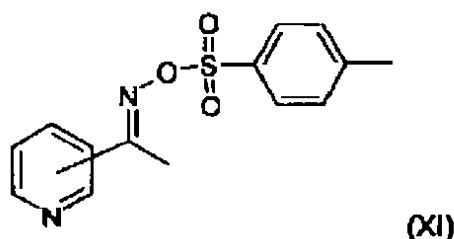
12. El procedimiento según la reivindicación 11, en donde el radical piridina está sustituido en la posición 3.

13. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12, en donde M^{n+} es Li^+ , Na^+ , K^+ o Ca^{2+} .

10 14. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en donde la base inorgánica que comprende M^{n+} es hidróxido de litio, hidróxido sódico, carbonato sódico, hidrógeno-carbonato de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio o hidróxido de calcio.

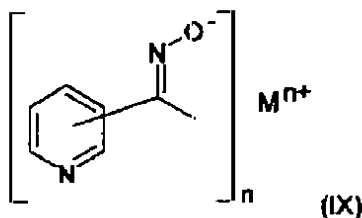
15 15. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, que se conduce de forma continua.

16. Un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (XI)



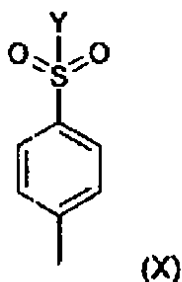
donde el radical piridina está sustituido en la posición 2, 3 o 4, que comprende,

20 hacer reaccionar la sal metálica de acetilpiridina de fórmula (IX)



donde n es 1 o 2 y M^{n+} es un ión de metal alcalino o ión de metal alcalinotérreo con una disolución de un derivado de ácido p-toluensulfónico (VII) que contiene un grupo

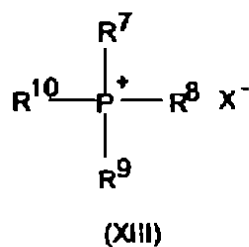
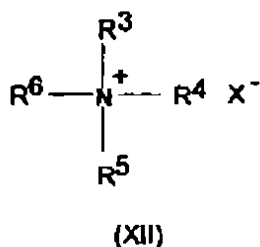
saliente Y



donde Y es F, Cl o Br, en un disolvente adecuado que es insoluble en agua o soluble en agua con moderación para dar la acetilpiridintosiloxima de fórmula (XI),

- 5 continuar la reacción en una mezcla bifásica de agua y un disolvente insoluble en agua adecuado, y continuar la reacción opcionalmente con el uso de uno o más catalizadores de transferencia de fase, y llevar a cabo el procedimiento de forma continua o discontinua.

- 10 17. El procedimiento según la reivindicación 16, que transcurre con el uso de uno o más catalizadores de transferencia de fase, y en donde el catalizador de transferencia de fase es una sal de amonio cuaternario de fórmula (XII) o una sal de fosonio de fórmula (XIII)



- 15 donde R^3 a R^{10} son iguales o diferentes y son cada uno independientemente de los otros

- a) alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{20}$), de cadena lineal o ramificada,
- b) bencilo o
- c) fenilo, y

- 20 X^- es un anión, por ejemplo fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, hidróxido, monohidrato, pentahidrato, hidrógeno-sulfato, tetrafluoroborato, acetato, trifluorometanosulfonato, nitrato, hexafluoroantimonato, preferiblemente cloruro de metiltributilamonio.

18. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 16 o 17, en donde el radical piridina está sustituido en la posición 3.

- 25 19. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, que se conduce de forma continua.

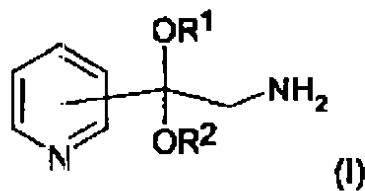
46
46

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE AMINOCETALES SUSTITUIDOS CON PIRIDINA

Resumen

5

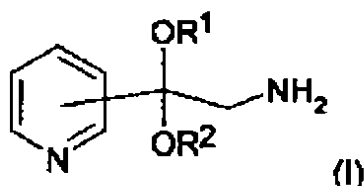
El presente invento se refiere a un procedimiento eficaz para preparar derivados de 1-(piridinil)-1,1-dialcoxi-2-aminoetano de fórmula (I),



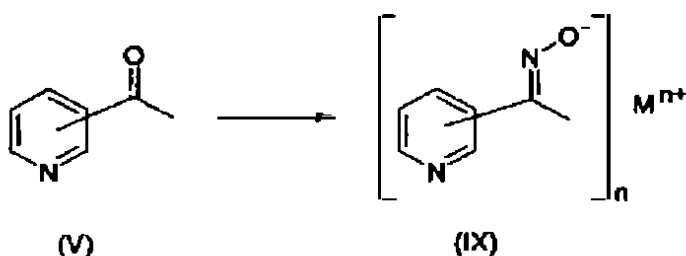
- 10 con cuyos compuestos de fórmula (I) pueden prepararse con alta pureza y rendimiento y en forma de la base libre sin aislar al acetilpiridinoxima de fórmula (XI) que es un producto crítico desde un punto de vista de la seguridad como un sólido.

REIVINDICACIONES

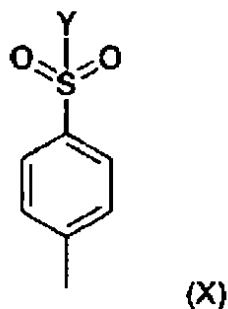
1. Un procedimiento para preparar derivados de 1-(piridinil)-1,1-dialcoxi-1-aminoetano de fórmula (I)



- 5 donde R¹ y R² son cada uno independientemente del otro un alquilo (C₁-C₆), donde el grupo alquilo puede ser de cadena lineal o ramificada, o donde R¹ y R² forman junto con los átomos de oxígeno un cetral cíclico en que R¹ y R² juntos son un grupo alquili-deno (C₂-C₄), y donde el radical piridina está sustituido en la posición 2, 3 o 4, que comprende,
- 10 en la etapa (a) del procedimiento, convertir la acetilpiridina de fórmula (V) usando una disolución acuosa de un compuesto de hidroxilamonio o una disolución acuosa de hidroxilamina, con la adición de una base inorgánica que comprende Mⁿ⁺, a la sal metálica de acetilpiridinoxima de fórmula (IX), donde n es 1 o 2 y Mⁿ⁺ es un ión de metal alcalino o alcalinotérreo

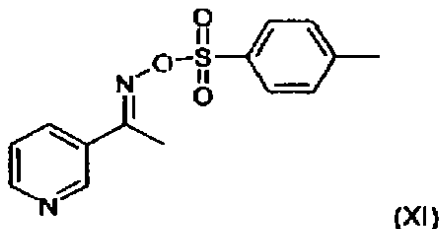


- 15 en la etapa (b) del procedimiento, hacer reaccionar la sal metálica de acetilpiridina de fórmula (IX) con una disolución de un derivado de ácido p-toluensulfónico (X) que contiene un grupo saliente Y



- 20 donde Y es F, Cl o Br, en un disolvente adecuado que es inmiscible en agua o soluble

en agua con moderación o insoluble en agua para dar la acetilpiridintosiloxima de fórmula (XI)



- continuar la reacción en una mezcla bifásica de agua y disolvente adecuado, opcionalmente con el uso de uno o más catalizadores de transferencia de fase,
- 5 y, en la etapa (c) del procedimiento, convertir la acetilpiridintosiloxima de fórmula (XI) en un compuesto de la fórmula (I) dosificando el compuesto (XI) a una mezcla de un alcóxido de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalino, un alcóxido de metal alcalinotérreo o un hidróxido de metal alcalinotérreo con un alcohol a un compuesto de
- 10 fórmula (I), donde "alcóxido" significa $R^1 O^-$ y/o $R^2 O^-$, y donde alcohol significa $R^1 OH$ y/o $R^2 OH$, y R^1 y R^2 son cada uno como se define para el compuesto de fórmula (I), y conducir el procedimiento de forma continua o discontinua independientemente para cada etapa (a) a (c) del procedimiento.

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present
International application be processed
according to the Patent Cooperation Treaty.

49
29

PCT/EP 0 4 / 0 0 6 4 0	
International Application No	
27 JAN 2004	(27. 01 2004)
International Filing Date	
EUROPEAN PATENT OFFICE PCT INTERNATIONAL APPLICATION	
Name of receiving Office and "PCT International Application"	
Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum)	DEAV2003/0009

Box No. I TITLE OF INVENTION Process for preparing pyridine-substituted amino ketal derivatives	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.) Aventis Pharma Deutschland GmbH Brüningstraße 50 65929 Frankfurt Germany	Telephone No (069) 305-7100 Facsimile No. (069) 357175 Teleprinter No Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality DE	State (that is, country) of residence DE
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated states ☒ all designated states except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the states indicated in the Supplement Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.) FLEMMING, Hans-Wolfram An den Tannen 3 61250 Usingen Germany	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☒ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated states ☐ all designated states except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the states indicated in the Supplement Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as ☐ agent ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Aventis Pharma Deutschland GmbH Patent- und Lizenzabteilung Industriepark Höchst, Geb. K 801 65926 Frankfurt Germany	Telephone No (069) 305-7100 Facsimile No. (069) 357175 Teleprinter No Agent's registration No. with the Office
☒ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent	

86
50

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request</i>	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.) KORB, Gerhard Reichenberger Ring 47 63512 Hainburg Germany	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☒ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality	State (that is, country) of residence
This person is applicant for the purposes of ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.) MUELLER-LEHAR, Juergen Am Zuckerberg 21b 55278 Weinolsheim Germany	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☒ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence
This person is applicant for the purposes of ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.) WEBER, Walter Casteller Strasse 53 65719 Hofheim Germany	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☒ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence
This person is applicant for the purposes of ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet

Box No. V

DESIGNATIONS

The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents. However,

☐

DE Germany is not designated for any kind of national protection

☐

KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection

☐

RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection

(The check-boxes above may be used to exclude (irrevocably) the designations concerned in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of an earlier national application from which priority is claimed. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these and certain other States.).

Box No. VI

PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed

Filing Date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		National application country	Regional application:* regional office	International application: receiving office
Item(1) 11. February 2003 11.02.2003	10305391.3	DE		
Item(2)				
Item(3)				

☐

Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office) identified above as:

☐

all items

☐

item (1)

☐

item (2)

☐

item (3)

☐

other, see Supplemental box

* Where the earlier application is an ARIPO application, it is mandatory to indicate in the Supplemental Box at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)

Box No. VII

INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA /

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year)

Number

Country (or regional Office):

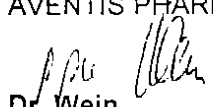
Box No. VIII

DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration).

		Number of declarations
☐ Box No. VIII (i)	Declaration as to identify of the inventor	
☐ Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and to be granted a patent	
☐ Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	
☐ Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	
☐ Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	

Box No. VIII CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING		
This international application contains (a) in paper form, the following number of sheets request (including declaration sheets) 4 description (excluding sequence listings and/or tables related thereto) 15 claims 8 abstract 1 drawings Sub-total number of sheets: 28 sequence listings tables related thereto of description description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below) Total number of sheets: 28 (b) ☐ Only in computer readable form (Section 801 (a)(i)) (i) ☐ sequence listings (ii) ☐ tables related hereto (c) ☐ also in computer readable form (Section 801 (a)(i)) (i) ☐ sequence listings (ii) ☐ tables related hereto Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the ☐ sequence listings ☐ tables related hereto (additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): 1. ☒ fee calculation sheet 2. ☐ separate signed power of attorney 3. ☐ original general power of attorney 4. ☐ copy of general power of attorney reference number, if any 5. ☐ statement explaining lack of signature 6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s) 7. ☐ translation of international application into (language) 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material 9. ☐ Sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequences listing part mentioned in left column 10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) (ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column 11. ☐ other (specify)	Number of items
Figure of the drawings which should accompany the abstract :	Language of filing of the International application: english	

Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT	
Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request)	
AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH  Dr. Wein	 Dr. Sieber

For receiving Office use only	
1 Date of actual receipt of the purported international application	(27. 01. 04) 27 JAN 2004
3 Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
4 Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
5 International Searching Authority ISA/ (if two or more are competent)	6 ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only	
Date of receipt of the record copy by the International Bureau	

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference DEAV2003/0009	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/EP2004/000640	International filing date (day/month/year) 27.01.2004	Priority date (day/month/year) 11.02.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D213/50, C07D213/51, C07D213/38, C07D213/53		
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau a total of 2 sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 03.09.2004	Date of completion of this report 17.12.2004	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office - Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	Authorized Officer Frelon, D Telephone No. +49 30 25901-312 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/000640

54

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(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)*:

Description, Pages

1-15 as originally filed

Claims, Numbers

1 (part), 2-19 as originally filed

1 (part) received on 02.10.2004 with letter of 29.09.2004

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

55

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2004/000640

Box No. 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	1-19
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-19
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-19
	No:	Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Re Item V.

1. Cited documents

- D1: EP 0 291 673
- D2: BRUNNER, HENRI ET AL: MONATSCHEFTE FÜR CHEMIE, vol. 133, no. 2, 2002, pages 115-126
- D3: DATABASE CASREACT; LAMATTINA, JOHN L. ET AL retrieved from STN Database accession no. 106:138221
- D4: DATABASE CASREACT; SHARGHI, HASHEM ET AL retrieved from STN Database accession no. 134:260369
- D5: DATABASE CAPLUS; MORIARTY, ROBERT M. ET AL retrieved from STN Database accession no. 1987:119397
- D6: CHANG, ZEN YU ET AL: JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 55, no. 11, 1990, pages 3464-3474
- D7: BLICKE, F. F. ET AL: JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 61, 1780 -2
- D8: ADKINS, HOMER ET AL: JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 66, 1944, pages 1293-1295
- D9: CHUNG, JOHN Y. L. ET AL: TETRAHEDRON LETTERS, vol. 40, no. 37, 1999, pages 6739-6743
- D10: DATABASE CASREACT; VAN DER MEER, S. ET AL retrieved from STN Database accession no. 43:18350
- D11: DATABASE CAPLUS; GROB, C. A. ET AL retrieved from STN Database accession no. 1964:431821
- D12: LAMATTINA J L ET AL: SYNTHESIS, no. 4, 1 April 1980, pages 329-330
- D13: GANELLIN, C. ROBIN ET AL: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 38, no. 17, 1995, pages 3342-3350
- D14: DATABASE CASREACT; DIVO, C. ET AL retrieved from STN Database accession no. 94:71043

2. Novelty

The three step process presently claimed (and independent claims 11 and 16 for single steps) can be analysed with regard to the prior art as following:

- step (a) of claim 1 and claim 11:

The oxime synthesis is a generally well known process. It was thought within the written opinion of the ISA that the *isolation* of an oximate intermediate of formula (IX) would essentially make the difference and render claims 1 and 11 novel because the formation of oximates is known with the action of *inorganic bases introducing M⁺* on the same oxime [see D1 (NaHCO₃), D2 (firstly NaOH and later K₂CO₃), D3 (NaOH), D4 (K₂CO₃), D5 (NaHCO₃), D6 (NaOH referring to D7)].

In the Applicant's reply of 29.09.04, it is said that compound (IX) is reacted *in situ* with tosylate (X). This has at least two consequences: (1) if compound (IX) has not been isolated for the purpose of the invention, the individualization of a step (a) belongs to the theory of the reaction and claim 11 is irrelevant because it claims a subject-matter which does not exist independently *per se*; (2) the characteristic on which the novelty should be acknowledged is to be found elsewhere. It should be also clearly established in the main claim.

- step (b) of claim 1 and claim 16:

The principle of the tosylation of the oxime is known in D9 (also referring to D3), D10 and D11. The individualized step (b) may also appear as a theoretical concept and claim 16 should be deleted.

- step (c) of claim 1:

The formation of alpha-amino acetal is known in D12, D9 (referring to D3), D13 (also referring to D3 and D13), D10 and D14.

Since various combinations of these steps are also known (for instance, (a) + (b) + (c) in D9, (a) + (b) in D3, (b) + (c) in D10), the step sequence cannot serve the novelty purpose. In its reply of 29.09.04, the Applicant is willing to take as a basis for the novelty of the claimed subject-matter the biphasic system in which step (b) is proceeded.

3. Inventive step

3.1 The problem underlying the present application is to provide a process for the preparation of pyridine-substituted amino ketal derivatives.

- safer?
- higher yield?

3.2 The principles of each one of the three constituting steps are known. Furthermore D11 shows that the tosylation of an oxime compound which has a phenyl ring in place of a pyridine ring like the compounds of the present invention, can be tosylated through an oximate salt (presently a sodium oximate).

chemical
difference
between
phenyl
and pyp?

Considering the known use of inorganic salts in processes described in the prior art, a skilled person can deduce the possible intermediate formation of oximate intermediates. Combining the various teachings of the prior art, this person will come directly to the present invention.

3.3 The reply to the written opinion of the ISA is not clear and does not overcome all the objections:

- (1) there is no formula (X) to be found in square brackets;
- (2) the only square brackets present in the application are around formula (IX) and are understood, as usual in such a case, to be necessary to respect the valency of the corresponding salt M^{n+} . Brackets do not necessarily indicate that compound (IX) is reacted *in situ* with compound (X) and furthermore it is not straightforward from the main claim that this reaction is a *in situ* reaction, i.e. steps (a) and (b) are not separated;
- (3) in the absence of a known prejudice, a skilled person would have expected that the reaction is performed in a biphasic medium since it involves reacting a metal salt (IX) with an organic derivative (X). If this feature is to be an essential characteristic of the invention, it should be shown what is unexpected in this feature itself or in its effects. Additionally it is known that phase transfer catalysts are useful to enhance the performance of biphasic systems. Incidentally, the expression "sparingly water-soluble" may be source of uncertainty as to the very object of the invention (note that the description on page 6, line 15, unambiguously mentions a "biphasic mixture of water and suitable water-insoluble solvent");
- (4) the Applicant points out the advantages resulting from a biphasic reaction system as summarized on page 12: it is not immediately apparent that the said advantages are

59
59

specifically -and unexpectedly- linked to the biphasic system.

4. Miscellaneous

4.1 It is noted that the description may be misleading as it says that the invention provides also intermediate compounds since no such compound is claimed.

↓
delete in
description?

4.2 The added expression in the process (c) "...a compound of formula (I) by metering compound (XI) to..." is said to take basis on page 10, line 10. The term "metering" (or "metered" in the description) appears vague and does not seem to properly define what step (c) is about.

↓
"adding"
instead of
"metering"

4.3 In claim 16, the p-toluenesulfonic acid should have been numbered (X) instead of (VII), since the number (VII) corresponds to the case where Y is Cl.

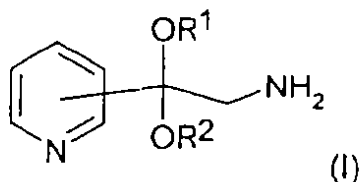
OK.

60
60

What is claimed is:

1. A process for preparing 1-(pyridinyl)-1,1-dialkoxy-1-aminoethane derivatives of the formula (I)

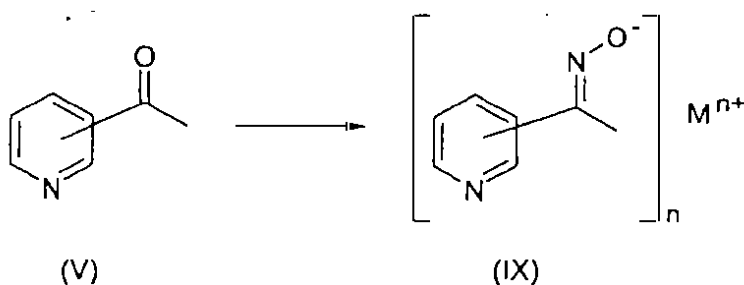
5



where R^1 and R^2 are each independently (C₁-C₆)-alkyl, where the alkyl group may be straight-chain or branched, or where R^1 and R^2 together with the oxygen atoms form a cyclic ketal in which R^1 and R^2 together are a (C₂-C₄)-alkylidene group, and where the pyridine radical is substituted in the 2-, 3- or 4-position,

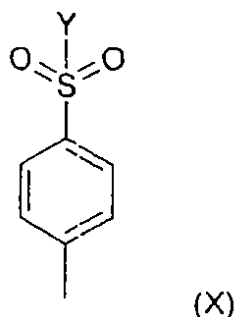
which comprises,

in process step (a), converting acetylpyridine of the formula (V) using an aqueous solution of a hydroxylammonium compound or an aqueous solution of hydroxylamine, with the addition of an inorganic base comprising M^{n+} , to the acetylpyridine oxime metal salt of the formula (IX) where n is 1 or 2 and M^{n+} is an alkali metal or alkaline earth metal ion

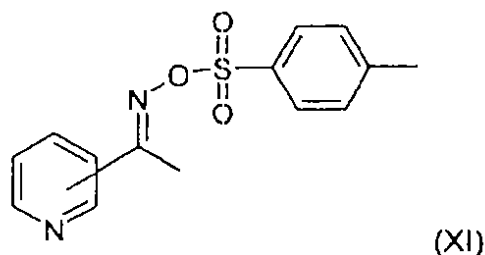


61
61

in process step (b), reacting the acetylpyridine metal salt of the formula (IX) with a solution of a p-toluenesulfonic acid derivative (X) containing a leaving group Y



where Y is F, Cl or Br, in a suitable solvent which is water-immiscible or sparingly water-soluble or water-insoluble to give the acetylpyridine tosyl oxime of the formula (XI)



the reaction proceeding in a biphasic mixture of water and suitable solvent, optionally with the use of one or more phase transfer catalysts,

and, in process step (c), converting acetylpyridine tosyl oxime of the formula (XI) to a compound of the formula (I) by metering compound (XI) to a mixture of an alkali metal alkoxide, an alkali metal hydroxide, an alkaline earth metal alkoxide or an alkaline earth metal hydroxide with an alcohol to a compound of the formula (I), where "alkoxide" means R^1O^- and/or R^2O^- , and where alcohol means R^1OH and/or R^2OH , and R^1 and R^2 are each as defined for the compound of the formula (I),

62

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD
(Capítulo II de Tratado de Cooperación de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia de archivo del solicitante o agente

DEAV2003/0009

PARA ACCIÓN ADICIONAL Ver Forma PCT/IPEA/416)

Solicitud internacional No. PCT/EP2004/000640

Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 27.01.2004

Fecha de prioridad (día/mes/año) 11.02.2003

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o tanto clasificación nacional como IPC
C07D213/50, C07D213/51, C07D213/38, C07D213/53

Solicitante

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Internacional de Examen Preliminar y es transmitida al solicitante de acuerdo con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consiste de un total de 7 hojas, incluyendo esta hoja de cubierta

3. Este reporte también está acompañado por ANEXOS, que comprenden:

a. ☒ enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de 2 hojas, como sigue

☒ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y son la base para este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas).

Hojas que se superponen a hojas previas, pero que esta Autoridad considera que contienen una corrección que va más allá de la divulgación en la solicitud internacional como se presentó, como se indica en el ítem 4 de la Casilla No. 1 y la Casilla Suplementaria.

b. (enviado solo a la Oficina Internacional) un total de (indicar el tipo y el número de portador(es) electrónicos) que contienen un listado de secuencias y/o tablas relacionadas, en forma leíble por computador únicamente, como se indica en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas)

4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

☒ Casilla No. I Base de la opinión

Casilla No. II Prioridad

Casilla No. III No establecimiento de opinión con respecto a novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial

Casilla No. IV Falta de unidad de invención

- 2 63
(3)
- X Casilla No. V Declaración motivada bajo el Artículo 35.2 con respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial: citas y explicaciones que soportan cada declaración
Casilla No. VI Algunos documentos citados
Casilla No. VII Algunos defectos en la solicitud internacional
Casilla No. VIII Algunas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud 03.09.2004

Fecha de completado este reporte 17.12.2004

Nombre y dirección de envío de la autoridad de examen preliminar internacional

Oficina Europea de Patentes – Gitschiner str. 103

D-10958 Berlin

Tel.: +49 30 25901 – 0

Fax. +49 30 25901 – 840

Funcionario autorizado

Frelon, D

Teléfono No +49 30 25901-312.

Forma PCT/IPEA/409 (Hoja de cubierta) (Julio 1998)

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/000640

Casilla No. I Base del reporte

1. Con respecto al idioma, este reporte está basado en la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otra forma bajo este ítem.

Este reporte está basado en traducciones del lenguaje original al siguiente lenguaje, el cual es el lenguaje de una traducción suministrada para el propósito de:

búsqueda internacional (bajo Reglas 12.3 y 23.1(b))

publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 12.4)

examen preliminar internacional (bajo Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Con respecto a los elementos* de la solicitud internacional, el reporte está basado en (hojas de reemplazo que han sido suministradas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 a las cuales se hace referencia en este reporte como “presentadas originalmente” y no están anexas a este reporte)

Descripción, páginas

1-15 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, números

1 (parte), 2-19 como se presentaron originalmente

1 (parte) recibida en 02.10.2004 con la carta de 29.08.2004

un listado de secuencias y/o cualquier tabla relacionada – ver Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias

3. Las correcciones han dado como resultado la cancelación de:

la descripción, páginas

las reivindicaciones, Nos.

los dibujos, hojas/ figuras

el listado de secuencias (especificar)

6A
6B

cualquier tabla relacionada con el listado de secuencias (especificar)

4. Este reporte ha sido establecido como si (algunas de) las correcciones anexadas a este reporte y listadas anteriormente no se han realizado, puesto que han sido consideradas como más allá de la divulgación como se presentó, como se indicó en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c))
- la descripción, páginas
 - las reivindicaciones, Nos.
 - los dibujos, hojas/ Figuras
 - el listado de secuencias (especificar)
 - cualquier tabla relacionada con el listado de secuencias (especificar)

* Si el ítem 4 aplica, algunas o todas estas hojas pueden marcarse “superpuestas”

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/000640

Casilla No. V Declaración motivada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, el paso inventivo o la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha declaración

1. Declaración
- | | | | |
|-------------------------------|-----|------------------|------|
| Novedad (N) | Si: | Reivindicaciones | 1-19 |
| | No: | Reivindicaciones | |
| Paso inventivo (IS) | Si: | Reivindicaciones | |
| | No: | Reivindicaciones | 1-19 |
| Aplicabilidad Industrial (IA) | Si: | Reivindicaciones | 1-19 |
| No: | | Reivindicaciones | |
2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7);
ver hoja separada

Forma PCT/IPEA/409 (Enero 2004)
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(HOJA SEPARADA)
Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/000640

Re Item V

1. Documentos citados
- D1 EP 0 291 673
 - D2: BRUNNER, HENRI Y OTROS; MONATSHEFTER FUER CHEIME, vol. 133, no. 2, 2002, páginas 115-126
 - D3: DATABASE CASREACT; LAMATTINA, JOHN L. Y OTROS conseguida en STN Base de Datos No. de acceso 106:138221
 - D4: DATABASE CASREACT; SHARGHI, HASHEM Y OTROS conseguida en STN Base de Datos No. de acceso 134:280369
 - D5: DATABASE CAPLUS; MORIARTY, ROBERT M. Y OTROS conseguida en STN Base de Datos No. de acceso 1987, 119397

- 64
65
- D6: CHANG, ZEN YU Y OTROS; DIARIO DE QUÍMICA ORGÁNICA volumen 55, no. 11, 1980, páginas 3464-3474
D7: BLICKE, F. Y OTROS; DIARIO DE LA SOCIEDAD MÉDICA AMERICANA, 61, 1780-2
D8: ADKINS, HOMER Y OTROS; DIARIO DE LA SOCIEDAD MÉDICA AMERICANA, volumen 66, 1944, páginas 1293-1295
D9: CHUNG, JOHN Y OTROS: CARTAS TETRAHEDRON, volumen 40, no. 37, 1988, páginas 6739-6743
D10: DATABASE CASREACT, VAN DER MEER, S. Y OTROS, conseguida en STN número de acceso 48: 18350
D11: DATABASE CAPLUS; GROB, C. A. Y OTROS, conseguida de STN Base de datos número de acceso 1964; 431821
D12: LAMATTINA J L; SÍNTESIS, no. 4, 1 Abril 1980, páginas 329-330
D13: GANELLIN C. ROBIN Y OTROS; DIARIO DE QUÍMICA MÉDICA, volumen 38, no. 17, 1995, páginas 3342-3350
D14: DATABASE CASREACT; DIVO, C. Y OTROS, conseguida de STN Base de datos número de acceso 94: 71043

2. Novedad

El proceso de tres pasos actualmente reivindicado (y las reivindicaciones independientes 11 y 16 para pasos solos pueden analizarse con respecto al arte previo como sigue,

-paso (a) de la reivindicación 1 y la reivindicación 11:

La síntesis de oxima es un proceso generalmente bien conocido, se contempló dentro de la opinión escrita del ISA que el aislamiento de un intermediario de oximato de la fórmula (IX) puede esencialmente hacer una diferencia y volver novedosas las reivindicaciones 1 y 11 puesto que la formación de oximatos es conocida con la acción de bases inorgánicas introduciendo M⁺ en la misma oxima (ver D1 (NaHCO₃), D2 (primero NaOH y luego K₂CO₃)), D3 (NaOH), D4 (K₂CO₃), D5 (NaHCO₃), D6 (NaOH que se refiere a D7).

En la respuesta del solicitante de 29.09.04, se dijo que el compuesto (IX) se reacciona en el sitio con tosilato (X). Esto tiene por lo menos dos consecuencias: (1) si el compuesto (IX) no ha sido aislado para el propósito de la invención, la individualización de un paso (a) pertenece a la teoría de la reacción y la reivindicación 11 es irrelevante puesto que se reivindica una materia sujeta que no existe independientemente per se; (2) la característica sobre la cual puede reconocerse se puede encontrar en cualquier parte. Esto debe también establecerse en la reivindicación principal.

-paso (b) de la reivindicación 1 y la reivindicación 16

El principio de la tosilación de la oxima se conoce en D9 (también refiriéndose a D3), D10 y D11. El paso individualizado (b) puede también aparecer como un concepto teórico y se puede abandonar la reivindicación 16.

-paso (c) de la reivindicación 1:

La formación de alfa-amino acetal es conocido en D12, D8 (refiriéndose a D3), D13 (refiriéndose también a D3 y D13), D10 y D14.

Puesto que varias combinaciones de estos pasos son también conocidos (por ejemplo, (a) + (b) + (c) en D9, (a) + (b) en D3, (b) + (c) en D10), la secuencia de pasos no puede servir al propósito de novedad. En la respuesta del 29.09.04, el solicitante

desea tomarlo como una base para la novedad de la materia sujeto reivindicada del sistema bifásico donde procede el paso (b).

3. Altura inventiva

3.1 El problema de la presente solicitud es proporcionar un proceso para la preparación de derivados de cetil amino sustituidos de piridina.

3.2 Los principios de cada uno de los tres pasos constitutivos son conocidos. Más aún, D11 muestra que la tosilación de un compuesto de oxima que tiene un anillo de fenil en lugar de un anillo de piridina como los compuestos de la presente invención pueden tosilarse a través de una sal de oximato (actualmente un oximato de sodio).

3.3 La respuesta a la opinión escrita del ISA no es clara y no supera todas las objeciones:

- (1) no hay fórmula (X) encontrada en paréntesis cuadrado;
- (2) los únicos paréntesis cuadrados presentes en la solicitud están en la fórmula (IX) y se entiende, como es usual en un caso tal, necesario con respecto a la valencia de la correspondiente sal M^{++} . Los paréntesis no indican necesariamente que el compuesto (IX) reacciona en el sitio con el compuesto (X) y adicionalmente no está recto delante de la reivindicación principal, esta reacción es una reacción en el sitio, es decir, los pasos (a) y (b) no son separados.
- (3) en ausencia de un prejuicio conocido, una persona experta debe esperar que la reacción se lleva a cabo en un medio bifásico puesto que involucra reaccionar una sal de metal (IX) con un derivado orgánico (X). Si esta característica debe ser una característica esencial de la invención, debe mostrarse que es inesperado en esta característica por sí misma o en sus efectos. Adicionalmente, es conocido que los catalizadores de transferencia de fase son útiles para mejorar el desempeño de los sistemas bifásicos. Incidentalmente, la expresión "soluble en agua" puede ser fuente de incertidumbre puesto que el objetivo de la invención (notar que la descripción en la página 6, línea 15, no ambiguamente menciona una "mezcla bifásica de agua y adecuado solvente insoluble en agua").
- (4) el solicitante puntualiza las ventajas resultantes de un sistema de reacción bifásica como se resume en la página 12; no es inmediatamente evidente que las dichas ventajas están específicamente e inesperadamente ligados al sistema bifásico.

4. Misceláneos

4.1 Se nota que la descripción puede desvirtuarse puesto que se dice que la invención proporciona también compuestos intermedios puesto que un compuesto tal no es reivindicado.

4.2 La expresión agregada en el proceso (c) #... un compuesto de fórmula (I9 midiendo el compuesto (XI) para..." se dice para tomar base en la página 10, línea 10. El término "medición" (o "medido" en la descripción) parece vago y no parece definir apropiadamente en que consiste el paso (c).

4.3 En la reivindicación 18, el ácido p-tolueno sulfónico debe haber sido numerado (X) en vez de (VII), puesto que el número (VII) corresponde al caso donde Y es Cl.

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

To:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
Patent-und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt
Germany

**NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT**

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 31 March 2004 (31.03.2004)	
Applicant's or agent's file reference DEAV2003/0009	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2004/000640	International filing date (day/month/year) 27 January 2004 (27.01.2004)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 11 February 2003 (11.02.2003)
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a **priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau** under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a **priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b)** (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
11 Febr 2003 (11.02.2003)	103 05 391.3	DE	19 Marc 2004 (19.03.2004)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Authorized officer Frédéric SONTAG (Fax 338 8970) Telephone No. (41-22) 338 8391
---	---

68

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05076811 00000000 Folios: 68
Fecha (AMD): 2005-08-09 16:16:43
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS RELACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 59,714
FECHA : AGOSTO 9 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	40240191	09/08/2005	2,215,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

SOLICITUD DE PATENTE PCT.

CARGO: AVENTIS PHARMA
DEUTSCHLAND GMBH.

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(Handwritten scribble)

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION <i>/</i>	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	<i>/</i>	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	<i>/</i>	()
- Descripción de la invención.	<i>/</i>	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	<i>/</i>	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		()

COMPLETA */* 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 o 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 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 de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA () ()

Firma Responsable:

Fecha:

(Handwritten signature)

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

70

Bogotá,
2020

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS
Apoderado(a) y/o Representante de
AVENTIS PHARMA DEUTCHLAND GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	5 78811
	Solicitud internacional	EP2004/000640
	Fecha inicio fase nacional	11/09/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430 9472
	Oficio No.	

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:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. 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 Unica No.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 12 Oct. 2005
adpal