



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05-96625

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO Síntesis de ésteres del ácido 2-clorometil-
6-metilbenzoico.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07C 69/74 A61K31/19.

71. SOLICITANTE Aventis Pharma Deutschland GmbH

DOMICILIO Frankfurt, Alemania

74. APODERADO Luis Patino Leyva

22. BOGOTÁ, D. C., 23 de septiembre de 2005



FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

25-10-05

①

SOLICITUD DE :



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH**

Dirección: Brünigstrasse 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: **MAIER Claus-Jürgen**

Dirección: Bachgasse 52,

Nacionalidad o Domicilio: 69502 Hemsbach, Alemania

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/002579

Fecha Marzo 12 de 2004

Publicación Internacional No. WO 2004/085377 A1

Fecha Octubre 7 de 2004

⑥ **Título (54) SÍNTESIS DE ESTERES DEL ACIDO 2-CLOROMETIL-6-METILBENZOICO.**

ver folio 5

⑦ **Clasificación Internacional (51) C07C 69/94**

A61K31/19

⑧ **PRIORIDAD:**

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

Alemania

Marzo 25 de 2003

103 13 228.7

⑨

Comprobante de pago No. 05-73,258

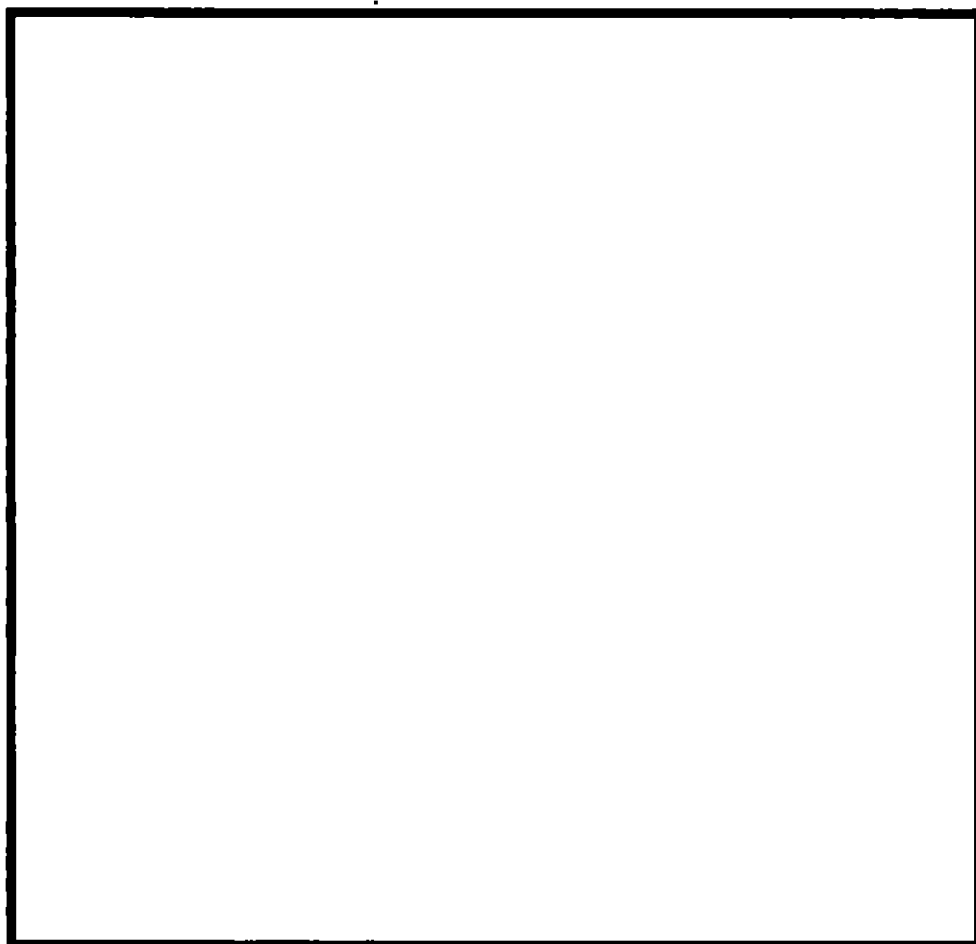
Fecha Septiembre 21 de 2005

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

ANEXOS

- ☒ 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. 2.930.616 Bogotá T.P. 2698

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

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
METZENTHIN Tobias	Neugasse 1 a,	65719 Hofheim, Alemania
GRAESER Joachim	Dahlienstrasse 10,	65451 Kelsterbach, Alemania
BICKER Richard	Brunnenstrasse 40,	68358 Liederbach, Alemania
MANERO Javier	Platanenweg 26,	65832 Liederbach, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia formato 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.

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 050506486 00000000 Folios: 37
Fecha (AMD): 2005-09-23 16:10:19
Trámite : 017 PCT-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 73,256
FECHA : SEPTIEMBRE 21 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE		TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMANN	A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	41401689	21/09/2005	3,999,000.00

***** 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

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

Ref. 57413

5

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; validity 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 fees 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(s) 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 recaer 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 marcas, así como sus traspaños, 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.

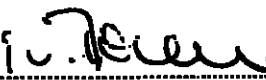
A este efecto, lo(s) faculta(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto, y tomar todas las medidas que creyeren convenientes en salvaguarda de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento declaro(amos) que lo(s) (amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados(amos) hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, confirmar en mi(nuestro) nombre y representación, así como facultad de desistir, transigir, comprometer, substituir y revocar substituciones, 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) desempe-
ña(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

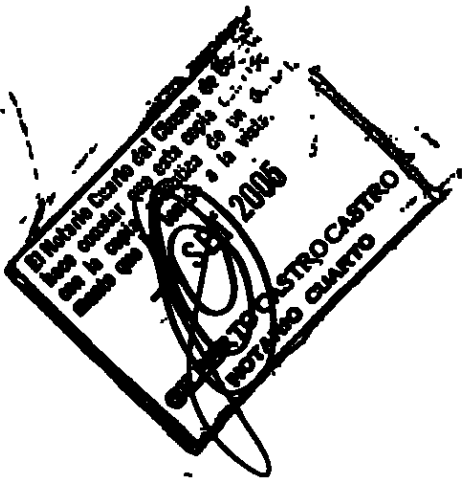
conforme a las leyes de

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

Firmado en

El de

de 19



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

and the person mentioned
sub 2. is authorized accord-
ing to the Authorization
of June 2, 1997 to act as
proxy and to represent
said company in legally
binding manner together
with an other authorized
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
Notar

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

Notar



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars J. H. Schütz
und die Echtheit des beifolgenden Dienst-
stempels wird hiermit bestätigt.
Eugleich wird bescheinigt, daß der Vor-
genannte zur Vornahme der vorstehenden
Bescheinigung befugt war.

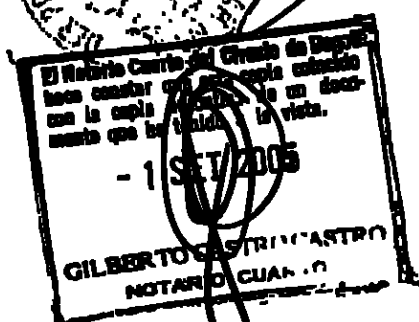
Frankfurt am Main, den 1. September 2005

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS

In Vertretung



Schütz





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5983050 * Fax: 49-69-5982080

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.

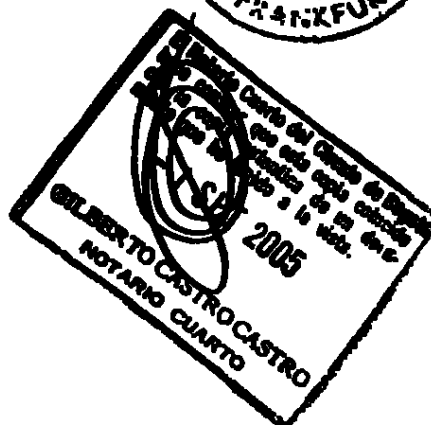
Frankfurt am Main, Marzo 10, 2000


MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA



Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre:
Fondo Rotatorio:

US\$ 7.00
US\$ 100.00



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Angela
7357
- 1 OCT 2000
GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 21 AM 20

Morera

JEFE DE LEGALIZACIONES
SECRETARIA DE ESTADO

8

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,

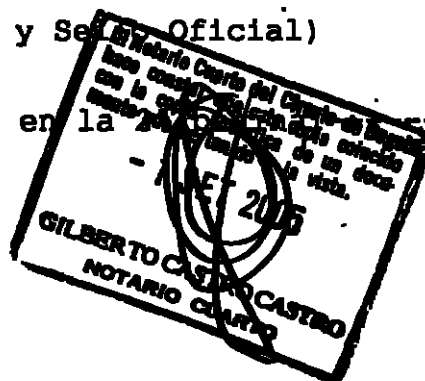
y que, de conformidad con el poder fechado el 2 de Junio de 1997 que me ha sido presentado, la persona señalada en 2. Está autorizada para representar conjuntamente con otro Apoderado a la mencionada compañía

Frankfurt am Main, 11 de Febrero del 2000

DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN

(Firma y Sello Oficial)

----- (continúa en la



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)

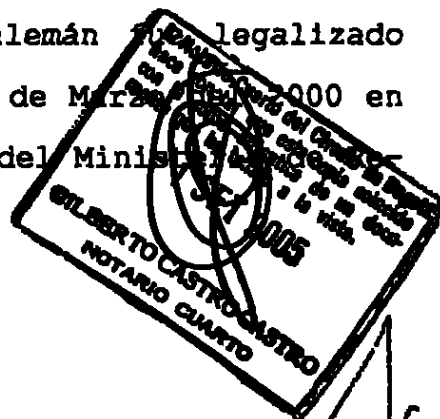
Se confirma mediante este documento la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece al Notario Dr. Hans Christoph Beil en Frankfurt am Main, y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma.

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 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

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2030 MAR 23 1988

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE LA AGRI-
CULTURA



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

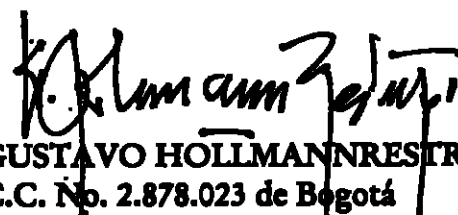
DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

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.

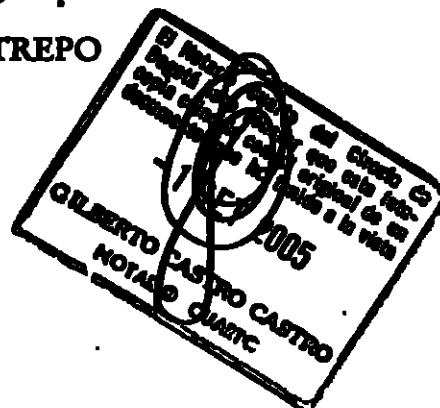
Yo, GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, mayor de edad, domiciliado en Santafé de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 5903, atentamente digo a usted, que sustituyo el poder con que obro al doctor LUIS PATIÑO LEYVA, domiciliado en Santafé de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 2698, 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 Bogotá, D. C. _____ 24 FEB 2004 _____

Compare _____

Compare ROBERTO GUERRA HOLLAND RESTREPO

ccn 2878023

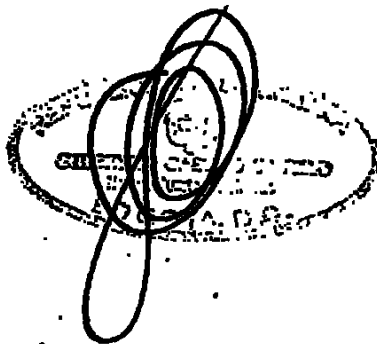
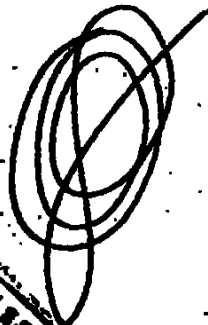
de BOGOT  TP 4 5903 CS

Que la (s) firma(s)

documenta es (son)

la constancia de

[Handwritten signature]



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. Oktober 2004 (07.10.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/085377 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 69/94,
C07D 263/32

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/002579

(22) Internationales Anmeldedatum:
12. März 2004 (12.03.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 13 228.7 25. März 2003 (25.03.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brüningsstrasse 50, 65929 Frankfurt
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MAIER, Claus-Jür-
gen [DE/DE]; Bachgasse 52, 69502 Hemsbach (DE).
METZENTHIN, Tobias [DE/DE]; Neugasse 1 a, 65719
Hofheim (DE). GRAESER, Joachim [DE/DE]; Dahlen-
strasse 10, 65451 Kelsterbach (DE). BICKER, Richard
[DE/DE]; Brunnstrasse 40, 68358 Liederbach (DE).
MANERO, Javier [ES/DE]; Platanenweg 26, 65832
Liederbach (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): 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) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

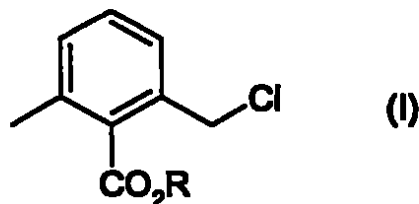
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SYNTHESIS OF 2-CHLOROMETHYL-6-METHYLBENZOIC ACID ESTERS

(54) Bezeichnung: SYNTHESE VON 2-CHLORMETHYL-6-METHYLBENZOSÄUREESTERN



(57) Abstract: The invention relates to a method for producing com-
pounds of formula (I) wherein R represents H, optionally halogen-sub-
stituted alkyl, cycloalkyl or aryl, alkyl-aryl or heteroaryl, and at least
one CH₂ group can be replaced by O in alkyl and cycloalkyl. Said
compounds of formula (I) are valuable intermediates in the synthesis
of PPAR agonists.

(57) Zusammenfassung: Es wird ein Verfahren zur Herstellung von
Verbindungen der Formel (I), worin R H, gegebenenfalls durch Ha-
logen substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Alkyl-Aryl oder Heteroaryl be-
deutet und in Alkyl und Cycloalkyl ein oder mehrere
CH₂-Gruppen durch -O- ersetzt sein können, beschrieben. Die Verbindungen der Formel (I) sind wertvolle Zwischenprodukte bei
der Synthese von PPAR-Agonisten.

WO 2004/085377 A1

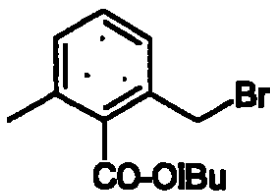
Beschreibung

Synthese von 2-Chlormethyl-6-methylbenzoesäureestern

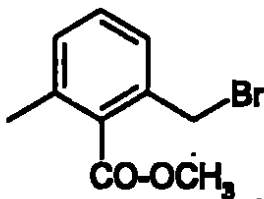
- 5 2-Halogenalkylbenzoesäurederivate werden als Bausteine für die Synthese von pharmazeutischen Wirkstoffen eingesetzt. Für den Einsatz ist es aus verschiedenen Gründen erstrebenswert, lagerstabile Verbindungen zu haben, die sich zudem einfach herstellen und reinigen lassen. Zu diesen Gründen zählen z.B. die Sicherstellung einer konstanten Qualität, die Vermeidung von häufigen Kontrollen der Materialien zur
- 10 Protokollierung der Produktqualität, die Vermeidung der Notwendigkeit von Kühl lagern und/oder Kühltransporten, leichtes Einfüllen in Produktionsanlagen sowie einfache Reinigung von benutzten Behältern.

2-Brommethyl-6-methylbenzoesäureester (A1 und A2) sind beispielsweise bekannt

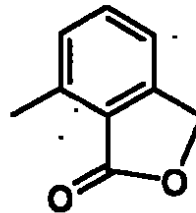
15 aus WO 00/64888 (R = tBu (A1)) und WO 00/64876 (R = Me (A2)). Diese Verbindungen sind bei Raumtemperatur nicht lagerstabil, da sie spontan zum Lacton (B) cyclisieren und dabei bekanntermaßen mutagene Alkylbromide als Nebenprodukt freisetzen.



(A1)



(A2)

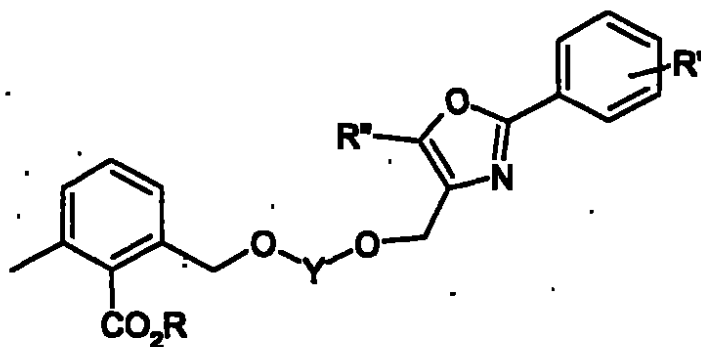


(B)

Ein Einsatz dieser thermolabilen Substanzen im technischen Maßstab ist daher mit arbeitshygienischen Risiken, Schwierigkeiten und zusätzlichen Kosten verbunden.

- 25 Die 2-Brommethyl-6-methylbenzoesäureester sind u. a. interessant als Ausgangsmaterialien für die Herstellung von PPAR Agonisten wie z.B. in WO 00/64888, WO 00/64876 und WO 03/020269 beschrieben. Insbesondere seien hier die

Verbindungen der Formel (C) genannt:



(C)

mit

R H, C₁-C₁₂-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₆-C₁₂-Aryl, C₁-C₄-Alkyl-C₆-C₁₂-Aryl oder C₆-C₁₀-Heteroaryl, wobei in Alkyl und Cycloalkyl ein oder mehrere CH₂-Gruppen durch -O- ersetzt und Alkyl, Cycloalkyl und Aryl durch Halogen, substituiert sein können,

Y -(CH₂)₃, 1,3-Phenylene, 1,3-Cyclohexandiyl;

R' H, F, Br, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl;

R'' H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyl-Phenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl, CF₃.

10

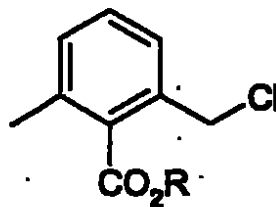
Bevorzugt seien die Verbindungen der Formel (C) genannt, in denen der Phenylring durch R' in m- oder p-Stellung substituiert ist.

Es stellte sich nun die Aufgabe, stabilere Verbindungen als (A1) und (A2) zu finden, die die oben geschilderten Nachteile nicht aufweisen. Zusätzlich sollten die Verbindungen, die bei ihrer Herstellung auch aus einem Rohprodukt mit noch nicht ausreichender Reinheit anfallen können, im Gegensatz zu den Verbindungen der Formeln (A1) und (A2), aufreinigbar sein.

20 Dies gelang mit den nachstehend beschriebenen Verbindungen der Formel (I).

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel (I)

3



(I)

worin

R H, C₁-C₁₂-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₆-C₁₂-Aryl, C₁-C₄-Alkyl-C₆-C₁₂-Aryl oder C₅-C₁₀-Heteroaryl bedeutet und wobei in Alkyl und Cycloalkyl ein oder mehrere CH₂-Gruppen durch -O- ersetzt und Alkyl, Cycloalkyl und Aryl durch Halogen, substituiert sein können.

Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel (I), worin

R C₁-C₈ Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl oder C₁-C₄-Alkyl-C₆-C₁₂-Aryl bedeutet, die gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind und wobei ein oder zwei CH₂-Gruppen durch -O- ersetzt sein können.

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel (I), worin

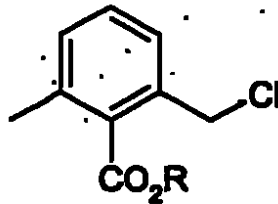
R C₁-C₈ Alkyl oder C₁-C₄-Alkyl-C₆-C₁₂-Aryl ist, die gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind und wobei eine CH₂-Gruppe durch -O- ersetzt sein kann.

Ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel (I), worin

R Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl, t-Butyl, Phenyl, 2-Methoxy-ethyl oder Benzyl ist.

Alkyl kann verzweigt oder unverzweigt sein. Halogen steht für Cl, Br, I, bevorzugt für Cl. Unter Heteroaryl werden 5- bis 10 gliederige aromatische Ringe verstanden, die ein bis vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O, S enthalten, wie z.B. Pyrrol, Imidazol, Pyrazol, Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, Furan, Thiophen, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Triazol, Tetrazol, Triazin, Tetrazin, bevorzugt sind: Pyrrol, Imidazol, Oxazol, Thiazol und Pyridin.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I)



(I)

5

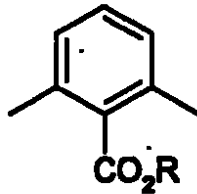
worin

R H, C₁-C₁₂-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₆-C₁₂-Aryl, C₁-C₄-Alkyl-C₆-C₁₂-Aryl oder C₅-C₁₀-Heteroaryl bedeutet und wobei in Alkyl und Cycloalkyl ein oder mehrere CH₂-Gruppen durch -O- ersetzt und Alkyl, Cycloalkyl und Aryl durch Halogen substituiert sein können,

10

dadurch gekennzeichnet, dass man

15 Dimethylbenzoesäureester der Formel (II),



(II)

worin R wie oben definiert ist,

20

mit einem Chlorierungsreagenz, wie beispielsweise Sulfurylchlorid, N-Chlorsuccinimid (NCS), 1,3-Dichloro-5,5-dimethylhydantoin (NDDH) oder Trichlorisocyanursäure [Org Process Research&Development 2002,6,384-393], in einem inerten Lösungsmittel, wie

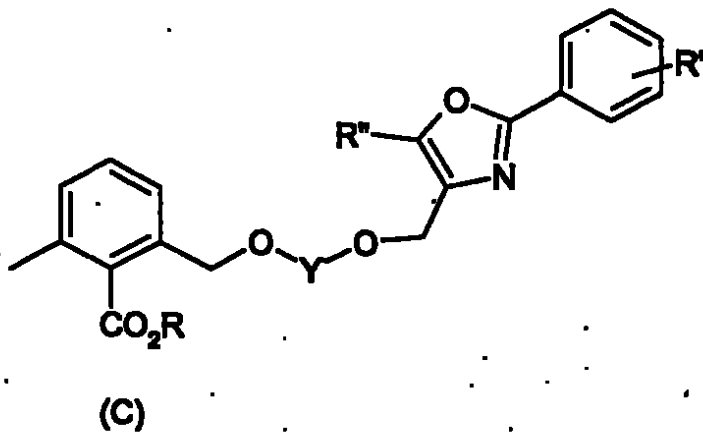
beispielsweise CCl_4 , Chlorbenzol oder ohne Lösungsmittel oberhalb 40°C umgesetzt und anschließend gegebenenfalls reinigt.

Bevorzugt führt man die Reaktion bei $60 - 90^\circ\text{C}$ durch. Bei niedrigeren Temperaturen als 40°C beobachtet man Chlorierung am Aromaten. Die Aufreinigung erfolgt bevorzugt destillativ oder über eine Kieselgeelfiltration.

Die Chlorverbindungen der Formel (I) sind durch ringöffnende Chlorierung der Lactone (B) nicht oder nur sehr schlecht zugänglich, da das Lactongerüst sehr stabil ist. Ferner sind die 2-Chlormethylbenzoesäurederivate überraschenderweise destillierbar, können dabei in ausgezeichneter chemischer Reinheit isoliert werden und reagieren bei Lagerung nicht spontan zu den Lactonen.

Eine Umwandlung der Chlorverbindungen der Formel (I) in reaktivere Brom- oder Jodverbindungen kann ebenfalls von Vorteil sein, um die Reaktivität dieses Molekülbausteines bei der weiteren Synthese (beispielsweise zu den PPAR-Agonisten (C)) zu erhöhen. Diese Verbindungen weisen dann jedoch die in der Einleitung genannten „technischen“ Nachteile auf. Die Umwandlung der Chlor- in die Brom- bzw. Jodverbindung erfolgt mit Alkalihalogeniden in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt mit Natriumbromid oder -iodid in Aceton am Rückfluss. Alternativ kann die Umhalogenierung und die weitere Synthese auch als Eintopfverfahren mit katalytischen oder stöchiometrischen Mengen Alkylhalogenid, bezogen auf die eingesetzte Chlorverbindung, durchgeführt werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (C),



worin bedeuten

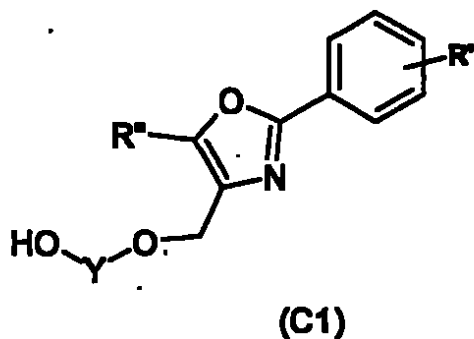
R H, C₁-C₁₂-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₆-C₁₂-Aryl, C₁-C₄-Alkyl-C₆-C₁₂-Aryl oder C₅-C₁₀-Heteroaryl bedeutet und wobei in Alkyl und Cycloalkyl ein oder mehrere CH₂-Gruppen durch -O- ersetzt und Alkyl, Cycloalkyl und Aryl durch Halogen, substituiert sein können,

Y -(CH₂)₃-, 1,3-Phenylene, 1,3-Cyclohexandiyli;

R' H, F, Br, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl;

10 R'' H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyl-Phenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl, CF₃;

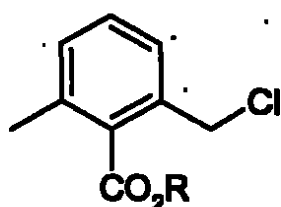
dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (C1)



worin Y, R' und R'' wie oben definiert sind,

15

mit Verbindungen der Formel (I)



(I)

worin R wie oben definiert ist,

in Toluol, NMP oder anderen aprotischen Lösungsmitteln in Gegenwart einer geeigneten Base, bevorzugt mit Kalium-tert-butylat, bei -78 bis $+50$ °C, bevorzugt bei -30 bis $+20$ °C, umgesetzt und anschließend extraktiv aufarbeitet und gegebenenfalls das Endprodukt kristallisiert.

Die Verbindungen der Formel (I) zeichnen sich durch eine hohe Stabilität gegenüber den entsprechenden Brom-Verbindungen aus. Vergleicht man die Stabilität von 2-Brommethyl-6-methylbenzoesäuremethylester mit der der analogen Chlor-Verbindung zeigt sich folgendes Ergebnis: 2-Chlormethyl-6-methylbenzoesäuremethylester lässt sich bei $66 - 77$ °C / $0,1$ mbar unzersetzt destillieren, erst eine Sumpftemperatur von über 120 °C führt zu einer signifikanten Lactonbildung. Bei Raumtemperatur lässt sie sich über mehrere Monate stabil lagern. Die Lagerstabilität von 2-Brommethyl-6-methylbenzoesäuremethylester differiert hiervon deutlich. Bei Raumtemperatur nimmt der Gehalt der Bromverbindung innerhalb von wenigen Tagen rasch ab, innerhalb einer Woche von $92,6$ auf $81,0\%$, innerhalb von 2 Wochen auf $67,8\%$ und innerhalb von 2 Monaten auf $7,8\%$. Gleichzeitig steigt der Lactongehalt von $1,9\%$ über $13,9\%$ nach 1 Woche und $89,5\%$ in 2 Monaten an.

Die folgenden Beispiele seien genannt, ohne sich darauf zu beschränken:

25 Beispiel 1:

Synthese von 2-Chlormethyl-6-methylbenzoesäuremethylester

11.9 g 2,6-Dimethylbenzoesäuremethylester werden in 50 ml Chlorbenzol vorgelegt bei Raumtemperatur mit 8.2 g Sulfurylchlorid und 40 mg AIBN versetzt. Es wird 2 h bei 60-90°C gerührt. Danach wird mit 80 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt. Nach der Phasentrennung wird die organische Phase mit 100 ml 10%iger Na₂SO₃-Lösung gewaschen, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Chlorbenzol i. Vak. abdestilliert. Es werden 15.5 g farblose Flüssigkeit erhalten. Das Produkt wird im Hochvakuum (0.1 mbar, 66-77°C) destilliert. Ausbeute: 10,2g (71 % d. Th.; 95,2 Fl.-%).

10 Beispiel 2:

Synthese von 2-Chlormethyl-6-methylbenzoesäureisopropylester

19,2 g 2,6-Dimethylbenzoesäureisopropylester werden in 100 ml Tetrachlorkohlenstoff vorgelegt bei Raumtemperatur mit 13,3 g N-Chlorsuccinimid und 200 mg AIBN versetzt. Es wird 3 h am Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und das Succinimid mit 20 ml Tetrachlorkohlenstoff gewaschen. Die Filtrate werden vereinigt und Tetrachlorkohlenstoff wird i. Vak. abdestilliert. Es werden 21,8 g farblose Flüssigkeit erhalten. Das Produkt wird im Hochvakuum (0.05 mbar, 94-97 °C) destilliert. Ausbeute: 13,9 g (61 % d. Th.; 93,6 Fl.-%).

20

Beispiel 3:

Synthese von 2-Chlormethyl-6-methylbenzoesäure-2-methoxy-ethylester

10,4 g 2,6-Dimethylbenzoesäure-2-methoxy-ethylester werden bei Raumtemperatur mit 5,4 g Sulfurylchlorid und 40 mg AIBN versetzt. Es wird 1-2 h bei 60-90 °C gerührt. Danach wird mit 20 ml Wasser versetzt, die Phasen getrennt und die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Produkt wird im Hochvakuum (0,02 mbar, 95-103 °C) destilliert. Ausbeute: 6,4 g (66 % d. Th.; 91,8 Fl.-%).

30 Beispiel 4:

Synthese von 2-Chlormethyl-6-methylbenzoesäurebenzylester

12,0 g 2,6-Dimethylbenzoesäurebenzylester werden in 50 ml Tetrachlorkohlenstoff vorgelegt bei Raumtemperatur mit 5,4 g Sulfurylchlorid und 40 mg AIBN versetzt. Es wird 4-5 h am Rückfluss gerührt. Danach wird mit 40 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt. Nach der Phasentrennung wird die organische Phase mit 50 ml 10%iger Natriumsulfit-Lösung gewaschen und die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet. Die produktthaltige Lösung wird über Kieselgel filtriert und mit 20 ml Tetrachlorkohlenstoff nachgewaschen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. erhält man das Produkt als hellgelbes Öl. Ausbeute: 8,0g (73 % d. Th.; 88,4 Fl.-%).

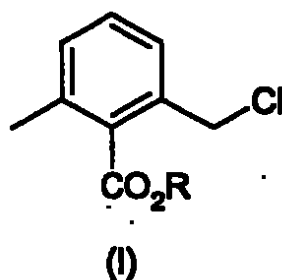
10 Beispiel 5:

2-Methyl-6-[3-(2-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-propoxymethyl]-benzoesäure

4.8 g 2-Chlormethyl-6-methylbenzoesäuremethylester werden in 250 ml Aceton bei Raumtemperatur gelöst und mit 35 g Natriumiodid versetzt. Die Mischung wird 6 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Solvent bei 0°C i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird mittels LC-MS analysiert (87.7 Fl.-% 2-Iodmethyl-6-methylbenzoesäuremethylester) und in 20 ml Toluol gelöst. Die Lösung wird innerhalb von 10 min bei -20°C zu einer Mischung von 5.0 g 3-(2-Phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-propan-1-ol, 4.8 g Kalium-tert.-butylat und 30 ml Toluol getropft. Danach wird 6 h bei -20°C gerührt, mit 100 ml Wasser verdünnt und die wässrige Phase abgetrennt. Die organische Phase wird mit 40 ml NMP und 10 ml 32%iger Natronlauge versetzt und 8 h am Wasserabscheider zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird mit 100 ml Wasser versetzt und zweimal mit je 25 ml MTB-Ether extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 5 ml Essigsäure angesäuert und zweimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Nach dem Trennen der Phasen wird die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvent i. Vak. entfernt. Nach der Kristallisation aus Diisopropylether erhält man 4.2 g 2-Methyl-6-[3-(2-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-propoxymethyl]-benzoesäure (50 % d. Th., 99,2 HPLC-Fl.-%)

Patentansprüche:

5 1. Verbindungen der Formel (I)



worin

10 R H, C₁-C₁₂-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₆-C₁₂-Aryl, C₁-C₄-Alkyl-C₆-C₁₂-Aryl oder C₆-C₁₀-Heteroaryl bedeutet und wobei in Alkyl und Cycloalkyl ein oder mehrere CH₂-Gruppen durch -O- ersetzt und Alkyl, Cycloalkyl und Aryl durch Halogen, substituiert sein können.

15

2. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin

R C₁-C₈ Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl oder C₁-C₄-Alkyl-C₆-C₁₂-Aryl bedeutet, die gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind und wobei ein oder zwei CH₂-Gruppen durch -O- ersetzt sein können.

20

3. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 oder 2, worin

25 R C₁-C₈ Alkyl oder C₁-C₄-Alkyl-C₆-C₁₂-Aryl ist, die gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind und wobei eine CH₂-Gruppe durch -O- ersetzt sein kann.

16
17

4. Verbindungen der Formel (I) gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, worin

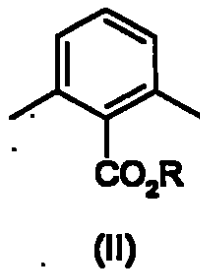
R Methyl, Ethyl, Propyl, I-Propyl, t-Butyl, Phenyl, 2-Methoxy-ethyl oder Benzyl ist.

5

5. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man

Dimethylbenzoesäureester der Formel (II),

10

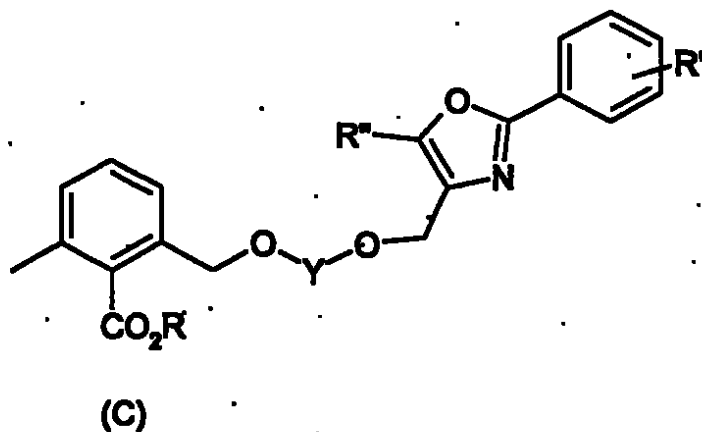


worin R wie oben definiert ist,

15 mit einem Chlorierungsreagenz in einem inerten Lösungsmittel oder ohne Lösungsmittel oberhalb 40°C umsetzt und anschließend gegebenenfalls reinigt.

6. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (C),

20



worin bedeuten

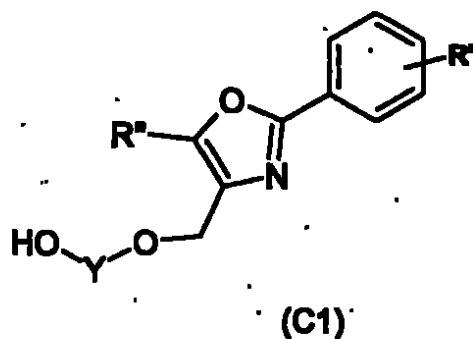
R H, C₁-C₁₂-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₆-C₁₂-Aryl, C₁-C₄-Alkyl-C₆-C₁₂-Aryl oder C₅-C₁₀-Heteroaryl bedeutet und wobei in Alkyl und Cycloalkyl ein oder mehrere CH₂-Gruppen durch -O- ersetzt und Alkyl, Cycloalkyl und Aryl durch Halogen, substituiert sein können,

Y -(CH₂)₃, 1,3-Phenylene, 1,3-Cyclohexandiyli;

R' H, F, Br, CF₃, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, Phenyl;

10 R'' H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyl-Phenyl, (C₆-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl, CF₃;

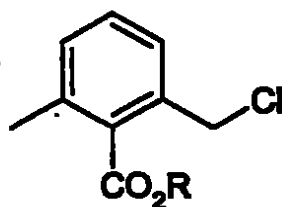
dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (C1)



worin Y, R' und R'' wie oben definiert sind,

15

mit Verbindungen der Formel (I)



(I)

worin R wie oben definiert ist,

in Toluol, NMP oder anderen aprotischen Lösungsmitteln in Gegenwart einer geeigneten Base, bei -78 bis +50 °C umgesetzt und anschließend extraktiv aufarbeitet und gegebenenfalls das Endprodukt kristallisiert.

7. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (C) gemäß Anspruch 6, worin der Phenylring durch R' in m- oder p-Stellung substituiert ist.

8. Verwendung der Verbindungen der Formel (I) gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 zur Herstellung von PPAR-Agonisten der allgemeinen Formel (C).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/002579

18

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C69/94 C07D263/32

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 C07C 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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/020269 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13 March 2003 (2003-03-13) cited in the application pages 1,30,57	1,6,8
X	WO 00/64876 A (MCGEEHAN GERARD M ; MORRIS ROBERT (US); ZHANG LITAO (US); BOBKO MARK () 2 November 2000 (2000-11-02) cited in the application page 68	1,6,8
A	WO 00/64888 A (MCGEEHAN GERARD M ; ZHANG LITAO (US); BOBKO MARK (US); JAYYOSI ZAID (U) 2 November 2000 (2000-11-02) the whole document	1,6,8



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 July 2004

Date of mailing of the international search report

20/09/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patenthuis 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Goss, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/002579

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03020269	A	13-03-2003	DE 10142734 A1	27-03-2003
			DE 10223273 A1	04-12-2003
			CA 2458210 A1	13-03-2003
			EE 200400059 A	15-04-2004
			WO 03020269 A1	13-03-2003
			EP 1425014 A1	09-06-2004
			US 2003144332 A1	31-07-2003
			US 2004122069 A1	24-06-2004
WO 0064876	A	02-11-2000	AU 4807000 A	10-11-2000
			BR 0010126 A	26-02-2002
			CA 2371308 A1	02-11-2000
			CN 1356983 T	03-07-2002
			CZ 20013834 A3	17-04-2002
			EE 200100558 A	16-12-2002
			EP 1177176 A1	06-02-2002
			HR 20010793 A1	28-02-2003
			HU 0200997 A2	29-07-2002
			JP 2002543065 T	17-12-2002
			NO 20015226 A	05-12-2001
			NZ 515087 A	28-11-2003
			PL 351470 A1	22-04-2003
			SK 15522001 A3	04-06-2002
			WO 0064876 A1	02-11-2000
			ZA 200108800 A	10-02-2003
WO 0064888	A	02-11-2000	AU 4689500 A	10-11-2000
			BR 0010605 A	13-02-2002
			CA 2370250 A1	02-11-2000
			CN 1349525 T	15-05-2002
			CZ 20013833 A3	13-02-2002
			EE 200100556 A	17-02-2003
			EP 1177187 A1	06-02-2002
			HR 20010795 A1	28-02-2003
			HU 0201291 A2	28-09-2002
			JP 2002543073 T	17-12-2002
			NO 20015075 A	23-11-2001
			NZ 515086 A	31-10-2003
			PL 351409 A1	22-04-2003
			SK 15532001 A3	04-06-2002
			WO 0064888 A1	02-11-2000
			US 6635655 B1	21-10-2003
			ZA 200108798 A	05-03-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Anmeld. Kennzeichen
PCT/EP2004/002579A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07C69/94 C07D263/32

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C C07D

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 03/020269 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13. März 2003 (2003-03-13) in der Anmeldung erwähnt Seiten 1,30,57	1,6,8
X	WO 00/64876 A (MCGEEHAN GERARD M ; MORRIS ROBERT (US); ZHANG LITAO (US); BOBKO MARK () 2. November 2000 (2000-11-02) in der Anmeldung erwähnt Seite 68	1,6,8
A	WO 00/64888 A (MCGEEHAN GERARD M ; ZHANG LITAO (US); BOBKO MARK (US); JAYYOSI ZAID (U) 2. November 2000 (2000-11-02) das ganze Dokument	1,6,8

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

* 'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

* 'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

* 'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

* 'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

* 'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

* 'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

* 'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

* 'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

* 'Z' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. Juli 2004

Abmeldedatum des internationalen Recherchenberichts

20/09/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentkanal 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Beauftragter

Goss, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungen

P... EP2004/002579

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03020269 A	13-03-2003	DE 10142734 A1	27-03-2003
		DE 10223273 A1	04-12-2003
		CA 2458210 A1	13-03-2003
		EE 200400059 A	15-04-2004
		WO 03020269 A1	13-03-2003
		EP 1425014 A1	09-06-2004
		US 2003144332 A1	31-07-2003
		US 2004122069 A1	24-06-2004
WO 0064876 A	02-11-2000	AU 4807000 A	10-11-2000
		BR 0010126 A	26-02-2002
		CA 2371308 A1	02-11-2000
		CN 1356983 T	03-07-2002
		CZ 20013834 A3	17-04-2002
		EE 200100558 A	16-12-2002
		EP 1177176 A1	06-02-2002
		HR 20010793 A1	28-02-2003
		HU 0200997 A2	29-07-2002
		JP 2002543065 T	17-12-2002
		NO 20015226 A	05-12-2001
		NZ 515087 A	28-11-2003
		PL 351470 A1	22-04-2003
		SK 15522001 A3	04-06-2002
		WO 0064876 A1	02-11-2000
		ZA 200108800 A	10-02-2003
WO 0064888 A	02-11-2000	AU 4689500 A	10-11-2000
		BR 0010605 A	13-02-2002
		CA 2370250 A1	02-11-2000
		CN 1349525 T	15-05-2002
		CZ 20013833 A3	13-02-2002
		EE 200100556 A	17-02-2003
		EP 1177187 A1	06-02-2002
		HR 20010795 A1	28-02-2003
		HU 0201291 A2	28-09-2002
		JP 2002543073 T	17-12-2002
		NO 20015075 A	23-11-2001
		NZ 515086 A	31-10-2003
		PL 351409 A1	22-04-2003
		SK 15532001 A3	04-06-2002
		WO 0064888 A1	02-11-2000
		US 6635655 B1	21-10-2003
		ZA 200108798 A	05-03-2003

**(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
7 Octubre 2004 (07.10.2004)
PCT
(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/085377 A1

-
- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07C 69/94, C07D 263/32
(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2004/002579
(22) Fecha de Presentación Internacional: 12 Marzo 2004 (12.03.2004)
(25) Idioma de Presentación: Alemán
(26) Idioma de Publicación: Alemán
(30) Datos de Prioridad:
103 13 228.7 25 Marzo 2003 (25.03.2003) DE
(71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto US): AVENTIS
PHARMA DEUTSCHLAND GMBH (DE/DE); Brünningstrasse 50, 65929
Frankfurt (DE)
(72) Inventores: (solo US): MAIER, Claus-Jürgen, Bachgasse 52, 69502
Hemsbach (DE); METZENTHIN, Tobias (DE/DE); Neugasse 1a, 65719
Hofheim (DE); GRAESER, Joachim (DE/DE); Dahlienstrasse 10, 65451
Kelsterbach (DE). BICKER, Richard (DE/DE); Brunnenstrasse 40, 68358
Liederbach (DE). MANERO Javier (ES/DE); Platanenweg 26, 65832
Liederbach (DE).
(81) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de
protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW
(84) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de
protección regional disponible): ARIPO patente (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), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

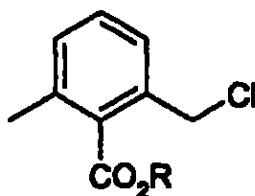
Publicada:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del tiempo limite para corregir las reivindicaciones y para volverse a publicar en el evento del recibo de correcciones)

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

Como se imprimió

(54) Título: SÍNTESIS DE ÉSTERES DEL ÁCIDO 2-CLOROMETIL-6-METILBENZOICO



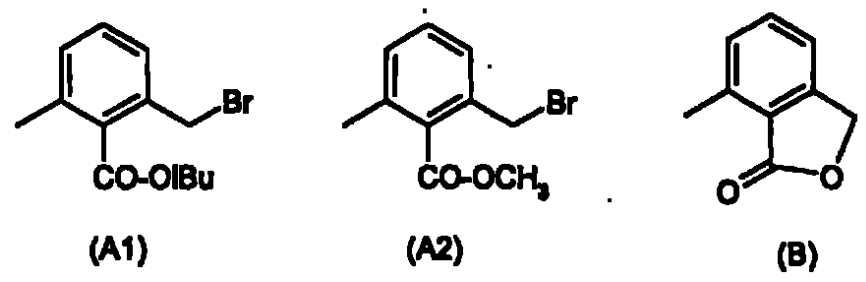
(I)

(57) La invención se refiere a un método para preparar compuesto de fórmula (I) procedimiento donde R representa H, opcionalmente alquilo, cicloalquilo, arilo, alquil-arilo o heteroarilo, sustituido con halógeno, y en el alquilo y cicloalquilo, al menos un grupo CH_2 se puede sustituir por $-\text{O}-$. Dichos compuestos de fórmula (I) son valiosos productos intermedios en la síntesis de agonistas del PPAR.

Síntesis de ésteres del ácido 2-clorometil-6-metilbenzoico

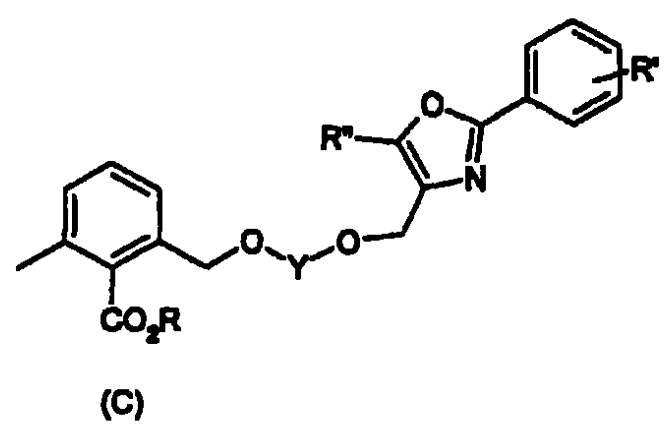
Los derivados de ácido 2-halógenoalquilbenzoico se usan como unidades estructurales para sintetizar ingredientes farmacéuticos activos. Por diversas razones, para usarlos es conveniente tener compuestos estables durante el almacenamiento que adicionalmente se puedan preparar y purificar de una forma sencilla. Entre estas razones se incluyen, por ejemplo, asegurar una calidad constante, evitar controles frecuentes de los materiales para registrar la calidad del producto, evitar la necesidad de almacenamiento en frío y/o transporte en frío, transferencia fácil a las instalaciones de producción y también limpieza sencilla de los recipientes usados

Los ésteres del ácido 2-bromometil-6-metilbenzoico (A1 y A2) son conocidos, por ejemplo, del documento WO 00/64888 (R = iBu (A1)) y WO 00/64876 (R = Me (A2)). Estos compuestos no son estables durante el almacenamiento a temperatura ambiente, puesto que ciclan espontáneamente a la lactona (B) y en el procedimiento, como se sabe, liberan bromuros de alquilo mutágenos como subproducto.



Por lo tanto, el uso de estas sustancias térmicamente lábiles a escala industrial está asociada con riesgos de higiene laboral, dificultades y costes adicionales.

Entre otros usos, los ésteres del ácido 2-bromometil-6-metilbenzoico tienen interés como materias primas para preparar agonistas del PPAR, como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 00/64888, WO 00/64876 y WO 03/020269. Hay que mencionar particularmente aquí los compuestos de fórmula (C):



donde

R es H, alquilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₂, alquil(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₂) o heteroarilo C₅-C₁₀, donde, en el alquilo y cicloalquilo, uno o más grupos CH₂ se pueden sustituir por -O-, y el alquilo, cicloalquilo y arilo pueden estar sustituidos con halógeno,

5 Y es -(CH₂)₂, 1,3-fenileno, 1,3-ciclohexanodillo;

R' es H, F, Br, CF₃, alquilo (C₁-C₈), -O-alquilo(C₁-C₈), fenilo;

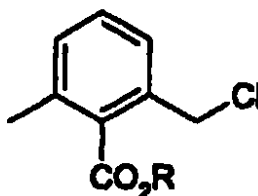
R'' es H, alquilo (C₁-C₈), alquil(C₁-C₃)-fenilo, cicloalquilo (C₆-C₈), fenilo, CF₃.

Se prefieren los compuestos de fórmula (C) en los que el anillo de fenilo está sustituido con R' en la posición m o p.

10 Por lo tanto, un objetivo de la invención es encontrar compuestos más estables que (A1) y (A2) que no tengan las desventajas antes explicadas. Además, los compuestos que se pueden encontrar con una pureza que todavía no es suficiente cuando se preparan igual a partir de un producto bruto, deben ser purificables, en contraste con los compuestos de fórmulas (A1) y (A2).

15 Esto se logra con los compuestos de fórmula (I) descritos a continuación.

La presente invención proporciona los compuestos de fórmula (I)



(I)

donde

20 R es H, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₂, alquil(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₂) o heteroarilo C₅-C₁₀, y en el alquilo y cicloalquilo, uno o más grupos CH₂ se pueden sustituir por -O-, y el alquilo, cicloalquilo y arilo pueden estar sustituidos con halógeno,

Se prefieren los compuestos de fórmula (I) en los que

25 R es alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, o alquil(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₂), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, y en los que uno o dos grupos CH₂ se pueden sustituir por -O-.

Se prefieren particularmente los compuestos de fórmula (I) en los que

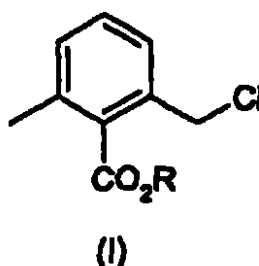
R es alquilo C₁-C₈, o alquil(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₂), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, y en los que uno grupo CH₂ se puede sustituir por -O-.

30 Se prefieren muy particularmente los compuestos de fórmula (I), en los que

R es metilo, etilo, propilo, i-propilo, t-butilo, fenilo, 2-metoxietilo o bencilo.

El alquilo puede ser ramificado o no ramificado. Halógeno es Cl, Br, I, preferiblemente Cl. En este contexto, heteroarilo se refiere a anillos aromáticos de 5 a 10 miembros que contienen de uno a cuatro heteroátomos idénticos o diferentes del grupo de N, O, S, por ejemplo, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, pirdazina, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, triazol, tetrazol, triazina, tetrazina, se prefiere: pirrol, imidazol, oxazol, tiazol y piridina.

La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I)



10

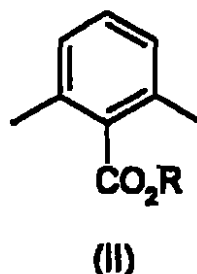
donde

R es H, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₂, alquil(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₂) o heteroarilo C₅-C₁₀, y en el alquilo o cicloalquilo, uno o más grupos CH₂ se pueden sustituir por -O-, y el alquilo, cicloalquilo y arilo pueden estar sustituidos con halógeno,

15

que comprende

hacer reaccionar ésteres de ácido dimetilbenzoico de fórmula (II)



donde R es como se ha definido antes,

con un reactivo de cloración, por ejemplo cloruro de sulfuro, N-cloro-succinimida (NCS), 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (NDDH) o ácido tricloroisocianúrico [Org Process Research & Development 2002, 6, 384-393], en un disolvente Inerte, por ejemplo CCl₄, clorobenceno, o sin disolventes a aproximadamente 40°C, y posteriormente opcionalmente purificar.

Se prefiere llevar a cabo la reacción a 60-90°C, aunque se observa cloración en el anillo aromático a menores temperaturas. La purificación preferiblemente es por

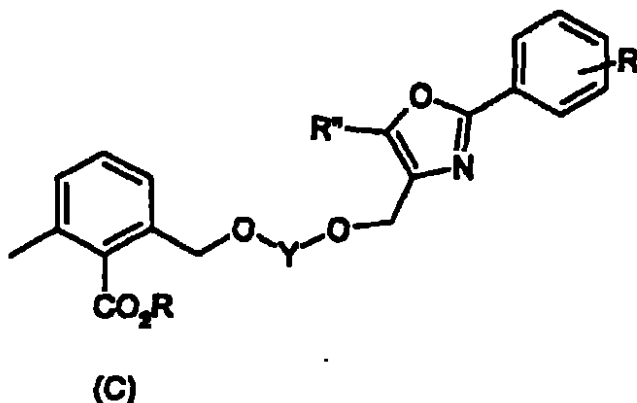
25

destilación o por una filtración con gel de sílica.

Los compuestos de cloro de fórmula (I) sólo se pueden obtener de forma muy ineficaz, si se obtienen, por una cloración con apertura de anillo de las lactonas (B), puesto que la estructura de lactona es muy estable. Además, sorprendentemente los derivados de ácido 2-clorometilbenzoico se pueden destilar, se pueden aislar por este método con una excelente pureza química y no reaccionan espontáneamente en el transcurso del almacenamiento para dar las lactonas.

Una conversión de los compuestos de cloro de fórmula (I) en los compuestos de bromo o yodo más reactivos puede ser igualmente ventajosa, con el fin de aumentar la reactividad de esta unidad estructural molecular en la posterior síntesis (por ejemplo, para dar agonistas del PPAR (C)). Sin embargo, estos compuestos tienen las desventajas "técnicas" mencionadas en la Introducción. La conversión del compuesto de cloro en el de bromo o yodo se realiza con haluros de metal alcalino en disolventes inertes, preferiblemente con bromuro ó yoduro sódico en acetona a reflujo. Alternativamente, la transhalogenación y posterior síntesis también se puede llevar a cabo como un método en un sólo matraz, con cantidades catalíticas o estequiométricas de haluro de alquilo basado en el compuesto de cloro usado.

La presente invención proporciona además un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (C)



20

en la que

R es H, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₂, alquil(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₂) o heteroarilo C₆-C₁₀, y en el alquilo y cicloalquilo, uno o más grupos CH₂ se pueden sustituir por -O-, y el alquilo, cicloalquilo y arilo pueden estar sustituidos con halógeno,

25

Y es -(CH₂)₃-, 1,3-fenileno, 1,3-ciclohexanodillo;

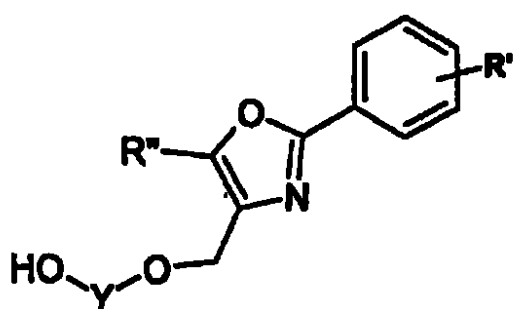
R' es H, F, Br, CF₃, alquilo (C₁-C₆), -O-alquilo(C₁-C₆), fenilo;

R'' es H, alquilo (C₁-C₆), alquil(C₁-C₃)-fenilo, cicloalquilo (C₆-C₆), fenilo, CF₃;

que comprende hacer reaccionar compuestos de fórmula (C1)

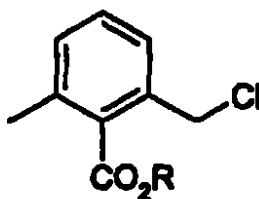
26
27

- 5 -



(C1)

donde Y, R' y R'' son como se han definido antes
con compuestos de fórmula (I)



(I)

- 5 donde R es como se ha definido antes,
 en tolueno, NMP u otros disolventes apróticos, en presencia de una base
 adecuada, preferiblemente con terc-butoxido potásico, de -78 a +50°C, preferiblemente
 de -30 a +20°C, y posteriormente tratamiento de extracción y opcionalmente
 cristalización del producto final.
- 10 Los compuestos de fórmula (I) destacan por la alta estabilidad comparado con
 los correspondientes compuestos de bromo. Cuando se compara la estabilidad del 2-
 bromometil-6-metilbenzoato de metilo con la del compuesto análogo de cloro, se
 obtiene el siguiente resultado: el 2-clorometil-6-metilbenzoato de metilo se puede
 destilar sin descomposición a 66-77°C/0,1 mbar, y sólo una temperatura mínima por
15 encima de 120°C conduce a la formación de lactona significativa. A temperatura
 ambiente, se puede almacenar establemente durante varios meses. La estabilidad
 durante el almacenamiento del 2-bromometil-6-metilbenzoato de metilo difiere
 claramente de éste. A temperatura ambiente, el contenido del compuesto de bromo se
 reduce bruscamente en unos días, en una semana de 92,6 a 81,0%, en 2 semanas a
20 67,8% y en 2 meses a 7,8%. Al mismo tiempo, el contenido de lactona sube de 1,9%,
 pasando por 13,9% después de 1 semana y a 89,5% en 2 meses.

Se citan los siguientes ejemplos, sin limitarse a ellos;

2F
28

Ejemplo 1:

Síntesis de 2-clorometil-6-metilbenzoato de metilo

Se cargan inicialmente 11,9 g de 2,6-dimetilbenzoato de metilo en 50 ml de clorobenceno, y se mezclan a temperatura ambiente con 8,2 g de cloruro de sulfuro y 40 mg de AIBN. La mezcla se agita a 60-90°C durante 2 h. Después, la mezcla se mezcla con 80 ml de solución saturada de NaHCO₃. Después de la separación de fases, la fase orgánica se lava con 100 ml de solución de Na₂SO₃ al 10%, la fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico y el clorobenceno se destila a vacío. Se obtienen 15,5 g de líquido incoloro. El producto se destila con alto vacío (0,1 mbar, 66-77°C). Rendimiento: 10,2 g (71% de la teoría; 95,2% del área).

Ejemplo 2:

Síntesis de 2-clorometil-6-metilbenzoato de isopropilo

Se cargan inicialmente 19,2 g de 2,6-dimetilbenzoato de isopropilo en 100 ml de tetracloruro de carbono [laguna], y se mezclan a temperatura ambiente con 13,3 g de N-clorosuccinimida y 200 mg de AIBN. La mezcla se calienta a reflujo durante 3 h. Después de enfriar la mezcla, se filtra con succión, y la succinimida se lava con 20 ml de tetracloruro de carbono. Los filtrados se combinan y se destila el tetracloruro de carbono a vacío. Se obtienen 21,8 g de líquido incoloro. El producto se destila con alto vacío (0,05 mbar, 94-97°C). Rendimiento: 13,9 g (61% de la teoría, 93,6% del área).

Ejemplo 3:

Síntesis de 2-clorometil-6-metilbenzoato de 2-metoxietilo

Se mezclan 10,4 g de 2,6-dimetilbenzoato de 2-metoxietilo a temperatura ambiente con 5,4 g de cloruro de sulfuro y 40 mg de AIBN. La mezcla se agita a 60-90°C durante 1-2 h. Después, la mezcla se mezcla con 20 ml de agua, las fases se separan y la fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico. El producto se destila con alto vacío (0,02 mbar, 95-103°C). Rendimiento: 6,4 g (66% de la teoría; 91,8% del área).

Ejemplo 4:

Síntesis de 2-clorometil-6-metilbenzoato de bencilo

28
29

- 7 -

Se cargan inicialmente 12,0 g de 2,6-dimetilbenzoato de bencilo en 50 ml de tetracloruro de carbono, y se mezclan a temperatura ambiente con 5,4 g de cloruro de sulfurilo y 40 mg de AIBN. La mezcla se agita a reflujo durante 4-5 h. Después, se mezcla con 40 ml de solución saturada de NaHCO₃. Después de la separación de fase, la fase orgánica se lava con 50 ml de solución de sulfito sódico al 10% y la fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico. La solución que contiene el producto se filtra a través de gel de sílice y se lava otra vez con 20 ml de tetracloruro de carbono. Después de destilar el disolvente a vacío, el producto obtenido es un aceite amarillo brillante. Rendimiento: 8,0 g (73% de la teoría; 88,4% del área).

10

Ejemplo 5:

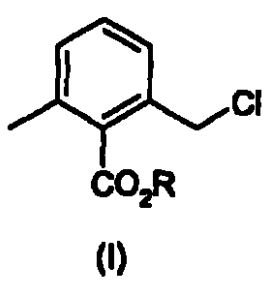
Ácido 2-metil-6-[3-(2-feniloxazol-4-ilmetoxi)propoximetil]benzoico

Se disuelven 4,8 g de 2-clorometil-6-metilbenzoato de metilo a temperatura ambiente en 250 ml de acetona, y se mezclan con 35 g de yoduro sódico. La mezcla se calienta a reflujo durante 6 h. Posteriormente, el disolvente se separa a 0°C a vacío. El residuo se analiza por LC-MS (87,7% del área de 2-yodometil-6-metilbenzoato de metilo) y se disuelve en 20 ml de tolueno. La solución se añade gota a gota a -20°C en 10 min, a una mezcla de 5,0 g de 3-(2-feniloxazol-4-ilmetoxi)propano-1-ol, 4,8 g de terc-butoxido potásico y 30 ml de tolueno. Después, la mezcla se agita a -20°C durante 6 h, y se diluye con 100 ml de agua, y se separa la fase acuosa. La fase orgánica se mezcla con 40 ml de NMP y 10 ml de solución de hidróxido sódico al 32%, y se calienta a reflujo durante 8 h en un separador de agua. Posteriormente, la mezcla se mezcla con 100 ml de agua y se extrae dos veces con 25 ml de éter MTB cada vez. La fase acuosa se acidifica con 5 ml de ácido acético y se extrae dos veces con 50 ml de acetato de etilo cada vez. Después de separar las fases, la fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico y el disolvente se separa a vacío. Después de cristalizar en éter diisopropílico, se obtienen 4,2 g de ácido 2-metil-6-[3-(2-feniloxazol-4-ilmetoxi)propoximetil]benzoico (50% de la teoría, 99,2% del área por HPLC).

30

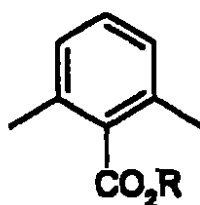
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



- 5 donde
- R es H, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₂, alquil(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₂) o heteroarilo C₅-C₁₀, y en el alquilo y cicloalquilo, uno o más grupos CH₂ se pueden sustituir por -O-, y el alquilo, cicloalquilo y arilo pueden estar sustituidos con halógeno,
- 10 2. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que
- R es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, o alquil(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₂), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, y en los que uno o dos grupos CH₂ se pueden sustituir por -O-.
- 15 3. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en el que
- R es alquilo C₁-C₆, o alquil(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₂), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, y en los que un grupo CH₂ se puede sustituir por -O-.
- 20 4. Un compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 a 3, en el que
- R es metilo, etilo, propilo, i-propilo, t-butilo, fenilo, 2-metoxietilo o bencilo.
5. Un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I), según las reivindicaciones 1 a 4, que comprende
- 25 hacer reaccionar ésteres de ácido dimetilbenzoico de fórmula (II)

- 9 -

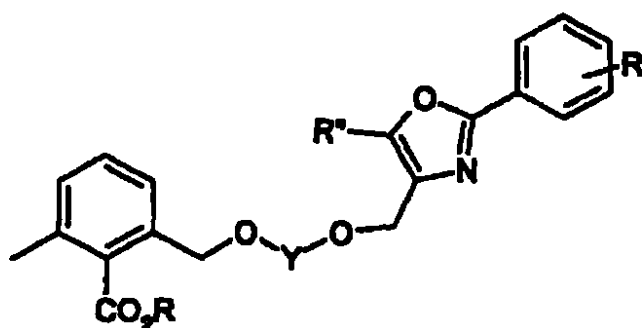


(II)

donde R es como se ha definido antes,
con un reactivo de cloración en un disolvente inerte o sin disolventes, a
aproximadamente 40°C, y posteriormente opcionalmente purificar.

5

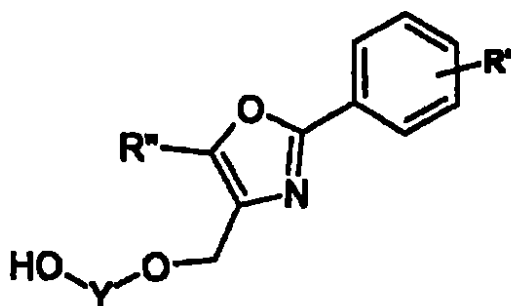
6. Un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (C)



(C)

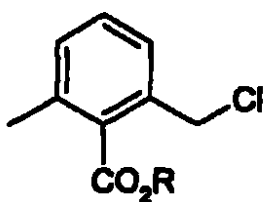
en la que

- R es H, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₂, alquil(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₂)
10 o heteroarilo C₆-C₁₀, y en el alquilo y cicloalquilo uno o más grupos CH₂ se pueden
sustituir por -O-, y el alquilo, cicloalquilo y arilo pueden estar sustituidos con halógeno,
Y es -(CH₂)₃, 1,3-fenileno, 1,3-ciclohexanodilo;
R' es H, F, Br, CF₃, alquilo (C₁-C₆), -O-alquilo(C₁-C₆), fenilo;
R'' es H, alquilo (C₁-C₆), alquil(C₁-C₃)-fenilo, cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, CF₃;
15 que comprende hacer reaccionar compuestos de fórmula (C1)



(C1)

donde Y, R' y R'' es cada uno como se ha definido antes
con compuestos de fórmula (I)



(I)

5 donde R es como se ha definido antes,
 en tolueno, NMP u otros disolventes apróticos, en presencia de una base
 adecuada, de -78 a +50°C, y posteriormente tratar por extracción y opcionalmente
 cristalizar el producto final.

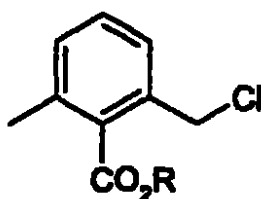
10 7. El procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (C) según la
 reivindicación 6, en el que el anillo de fenilo está sustituido con R' en la posición m o p.

 8. El uso de los compuestos de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 a 4,
 para preparar agonistas del PPAR de fórmula general (C).

Resumen

SÍNTESIS DE ÉSTERES DEL ÁCIDO 2-CLOROMETIL-6-METILBENZOICO

La invención se refiere a un procedimiento para preparar compuestos de
5 fórmula (I)



(I)

donde R representa H, opcionalmente alquilo, cicloalquilo, arilo, alquil-arilo o
heteroarilo, sustituido con halógeno, y en el alquilo y cicloalquilo, al menos un grupo
CH₂ se puede sustituir por -O-. Dichos compuestos de fórmula (I) son valiosos
10 productos intermedios en la síntesis de agonistas del PPAR.

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird

PCT/EP200 4 / 0 0 2 5 7 9

Internationales Aktenzeichen

12 MAR 2004

(12.03.04)

Internationales Anmeldedatum

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
(falls gewünscht) (max. 12 Zeichen)

DEAV2003/0026

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG
Synthese von 2-Chlormethyl-6-methylbenzoesäureestern

Feld Nr. II ANMELDER

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Brüningstraße 50
65929 Frankfurt

Deutschland

Telefonnr.:

0281/8549470

Telefaxnr.:

(069) 357175

Fernschreiber.:

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:



Alle Bestimmungsstaaten



Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika



Nur die Vereinigten Staaten von Amerika



Die im Zustellfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

MAIER, Claus-Jürgen
Bachgasse 52
69502 Hemsbach
Deutschland

Diese Person ist:



nur Anmelder



Anmelder und Erfinder



nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:



Alle Bestimmungsstaaten



Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika



Nur die Vereinigten Staaten von Amerika



Die im Zustellfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:

☐ Anwalt

☐ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Patent- und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt
Deutschland

Telefonnr.:

0281/8549470

Telefaxnr.:

(069) 357175

Fernschreiber.:

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

☒ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER:*Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.*

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

METZENTHIN, Tobias
Neugasse 1 a
65719 Hofheim
Deutschland

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☒ Anmelder und Erfinder
☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

GRAESER, Joachim
Dahlienstraße 10
65451 Kelsterbach
Deutschland

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☒ Anmelder und Erfinder
☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

De

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

BICKER, Richard
Brunnenstraße 40
68358 Liederbach
Deutschland

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☒ Anmelder und Erfinder
☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

MANERO, Javier
Platanenweg 26
65832 Liederbach
Deutschland

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☒ Anmelder und Erfinder
☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

ES

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. VBESTIMMUNGEN

Die Einreichung dieses Antrags umfaßt gemäß Regel 4.9 Absatz a die Bestimmung aller Vertragsstaaten, für die der PCT am internationalen Anmeldedatum verbindlich ist, und insoweit verfügbar, für jede Art von Schutzrecht und sowohl für ein regionales als auch für ein nationales Patent.

Dennoch wird

☐ DE Deutschland nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt

☐ KR Republik Korea nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt

☐ RU Russische Föderation nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt

(Obenstehende Kästchen können angekreuzt werden, um die betreffenden Bestimmungen (unwiderruflich) auszuschließen, um zu vermeiden daß eine frühere nationale Anmeldung, deren Priorität beansprucht wird, nach nationalem Recht ihre Wirkung verliert. Siehe die Anmerkungen zu Feld Nr. V für die Folgen solcher nationalen Rechtsvorschriften in diesen und bestimmten anderen Staaten).

Feld Nr. VIPRIORITÄTSANSPRUCH

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:

Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist der frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung:* regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldamt
Item(1) 25. März 2003 (25.03.2003)	10313228.7	DE		
Item(2)				
Item(3)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Das Anmeldamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldamt ist):

☐ sämtliche Zeilen

☐ Zeile (1)

☐ Zeile (2)

☐ Zeile (3)

☐ Weitere, siehe Zusatzfeld

* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, geben Sie mindestens einen Staat an, der Mitgliedstaat der Pariser Vertragsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentumsoder Mitglied der Welthandelsorganisation ist und für den oder das die frühere Anmeldung eingereicht wurde:.....

Feld Nr. VIIINTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherchenzuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):

ISA /

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):

Datum (Tag/Monat/Jahr):..... Aktenzeichen:..... Staat(oder regionales Amt):.....

Feld Nr. VIIIERKLÄRUNGEN

Die Felder VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen (Kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an) :

		Anzahl der Erklärungen
☐ Feld Nr. VIII (i)	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders	:
☐ Feld Nr. VIII (ii)	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten	:
☐ Feld Nr. VIII (iii)	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen	:
☐ Feld Nr. VIII (iv)	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)	:
☐ Feld Nr. VIII (v)	Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit	:

Form PCT/RO/101 (Blatt 2) (Januar 2004)

Siehe Anmerkungen zu diesem Antragsformular

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält:	Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Anzahl Unterlagen bei (kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an)	Anzahl
(a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter:	1. ☒ Blatt für die Gebührenrechnung	:
Antrag (inklusive Erklärungsblätter):	2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht	:
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollanteil):	3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht	:
Ansprüche:	4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):	:
Zusammenfassung:	5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift	:
Zeichnungen:	6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet:	:
Tellanzahl:	7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:	:
Sequenzprotokoll	8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material	:
Diesbezügliche Tabellen	9. ☐ Sequenzprotokolle in computerisierbarer Form (Art und Anzahl der Datenträger)	:
(für beide, Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerisierbarer Form eingereicht wird; siehe unter (c))	(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)	:
Gesamtanzahl:	(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter	:
(b) ☐ ausschließlich in computerisierbarer Form (Abschnitt 801 (a)(i))	(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollen identisch ist (sind)	:
(i) ☐ Sequenzprotokolle	10. ☐ Tabellen in computerisierbarer Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokollen (Art und Anzahl der Datenträger)	:
(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen	(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)	:
(c) ☐ auch in computerisierbarer Form (Abschnitt 801 (a)(i))	(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater)	:
(i) ☐ Sequenzprotokolle	(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind)	:
(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen	11. ☐ Sonstige (einseln auflisten):	:
Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden	Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird:	deutsch
☐ Sequenzprotokolle:.....		
☐ diesbezügliche Tabellen:.....		
(zusätzliche eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) und/oder 10(ii) in der rechten Spalte angeben)		
Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr):		

Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

Der Name jeder unterschreibenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterschreibt.

Aventis Pharma Deutschland GmbH

ppa. Dr. Wein

i.V. Dr. Wingefeld

ppa. Dr. Wein

i.V. Dr. Wingefeld

Vom Anmeldeamt auszufüllen	
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	12.03.04 (12 MAR 2004)
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Internationale Recherchenbehörde ISA/ (falls zwei oder mehr zuständig sind):	6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben

Vom Anmeldeamt auszufüllen
Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

PATENT COOPERATION TREATY

47413 37

38

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

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

Date of mailing (day/month/year) 05 May 2004 (05.05.2004)	
Applicant's or agent's file reference DEAV2003/0026	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2004/002579	International filing date (day/month/year) 12 March 2004 (12.03.2004)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 25 March 2003 (25.03.2003)
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH et al	

1. 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).
2. (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(a) 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.
3. (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.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
25 Marc 2003 (25.03.2003)	103 13 228.7	DE	16 April 2004 (16.04.2004)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.70.80	Authorized officer Sylvie Poupel Telephone No. (41-22) 338 8084
--	---

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 05036625 00000000

Folios: 37

Fecha (MM): 2005-09-23 16:10:19

Trámite: 011 PCT-PATENT 179 FASE INCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

38
39

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION <i>PCT</i>	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(X)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(X)
- Descripción de la invención.	()	(X)
- Dibujos de serietos pertinentes.	()	(X)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA (X)	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica 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:

29
40

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

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

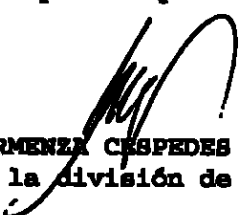
REFERENCIA	Radicación No.	5 96625
	Solicitud internacional	EP2004/002579
	Fecha inicio fase nacional	25/10/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	4 11797

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 Única No.10 de 2001.


ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 09 Dic. 2005
adpal